

EP 0 341 493 A2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2714597号

(45) 発行日 平成10年(1998) 2月16日

(24) 登録日 平成9年(1997)11月7日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 215/56			C 0 7 D 215/56	
A 6 1 K 31/47			A 6 1 K 31/47	
	31/495	A D Z		A D Z
C 0 7 D 401/04		2 0 9	C 0 7 D 401/04	2 0 9
	471/04	1 1 4		1 1 4 A
請求項の数 7 (全 27 頁)				

(21) 出願番号 特願平1-106762

(22) 出願日 平成1年(1989) 4月26日

(65) 公開番号 特開平2-231475

(43) 公開日 平成2年(1990) 9月13日

(31) 優先権主張番号 特願昭63-104625

(32) 優先日 昭63(1988) 4月27日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願昭63-296984

(32) 優先日 昭63(1988) 11月24日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

審判番号 平7-5449

(73) 特許権者 999999999

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 早川 勇夫

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号

第一製薬中央研究所内

(72) 発明者 木村 陽一

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号

第一製薬中央研究所内

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

合議体

審判長 吉村 康男

審判官 宮本 和子

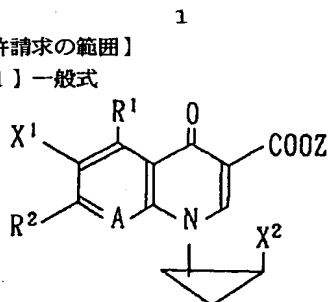
審判官 谷口 浩行

最終頁に続く

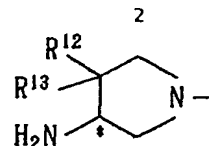
(54) 【発明の名称】 光学活性ピリドンカルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式



(式中、R<sup>1</sup>はアミノ基、メチルアミノ基、水酸基、チオール基または水素原子を意味し、  
R<sup>2</sup>は次の置換基



(式中、R<sup>12</sup>及びR<sup>13</sup>は共同してメチレン鎖を形成し、3～6員環を形成する)であるか、4位の炭素原子にシクロプロパンがスピロ結合した3-ヒドロキシピロリジン基を意味する。

10 AはC-Xまたは窒素原子を意味する。

X及びYは各々独立してハロゲン原子を意味し、

Xはハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、トリフルオロメチル基または水素原子を意味する。

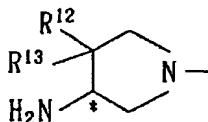
Zは水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～

3

6のアルコキシアルキル基、炭素数1～6のアルキル鎖のフェニルアルキル基、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシ基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメチル基、または3-アセトキシ-2-オキソブチル基を意味する。)

で表わされるN<sub>4</sub> (1,2-シス-2-ハロゲンシクロプロピル)置換ピリドンカルボン酸誘導体、その塩およびこれらの水和物。

【請求項2】一般式中、置換基R<sup>2</sup>が次式



(式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は共同してメチレン鎖を形成し、3～6員環を形成する。)

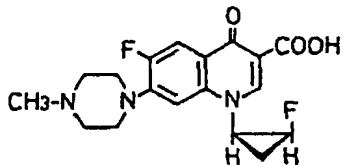
で表わされる置換基である請求項1に記載の化合物、その塩およびこれらの水和物。

【請求項3】一般式中、置換基R<sup>2</sup>が7-アミノ-5-アザスピロ〔2,4〕ヘプタン-5-イル基である請求項1または2に記載の化合物、その塩およびこれらの水和物。

【請求項4】一般式中、置換基R<sup>2</sup>が単一の立体異性体からなる置換基である請求項1、2または3に記載の化合物、その塩およびこれらの水和物。

【請求項5】一般式中、置換基R<sup>2</sup>がフッ素原子である請求項4に記載の化合物、その塩およびこれらの水和物。

【請求項6】一般式の化合物が、7-(7-アミノ-5-アザスピロ〔2,4〕ヘプタン-5-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、5-アミノ-7-(7-アミノ-5-アザスピロ〔2,4〕ヘプタン-5-イル)-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、または7-(7-アミノ-5-アザスピロ〔2,\*



はシクロプロパン環上でのピリドンカルボン酸部分とハロゲン原子との立体的な関係に由来している。ラセミ体のキノロン誘導体であれば医薬としての応用は可能である。

この対掌体関係は異性体に加え、しかも7位の置換基に立体異性が存在する場合は、ジアステレオマーが存在

4

\*4)ヘプタン-5-イル)-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸である請求項1に記載の化合物、その塩およびこれらの水和物。

【請求項7】7-(7-アミノ-5-アザスピロ〔2,4〕ヘプタン-5-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、その塩およびこれらの水和物。

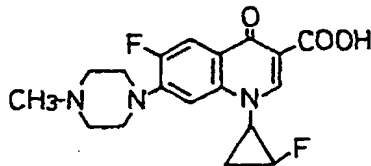
【発明の詳細な説明】

<産業上の利用分野>

本発明は医薬、動物薬、水産用薬、抗菌性の保存剤として有用な抗菌性化合物に関し、さらにこの化合物を含む抗菌剤に関する。

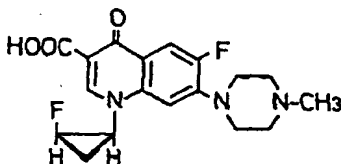
<従来の技術>

キノロン誘導体は縮合ピリドンカルボン酸骨格を有する合成抗菌薬として知られており、1位をシクロプロピル基で置換すると強力な抗菌活性の化合物が得られることが知られている。このシクロプロピル基の2位に、ピリドンカルボン酸部分との関係がシス配置となるようにフッ素原子を導入した化合物も強い抗菌活性を示す。そして抗菌力だけでなく、安全性も高い化合物が得られると考えた(特開昭62-12760号公報参照、化合物の例を次に示す)。



<発明が解決しようとする課題>

1位にシス-ハロゲンシクロプロピル基を有するキノロン誘導体は抗菌活性や安全性面で優れた性質を備えている。このキノロンは、その7位の置換基に立体異性がなくとも、ハロゲンシクロプロパン環部分だけで2種の対掌体を生ずる。これ



するキノロン誘導体となり、4種以上の立体異性体が存在することになる。ジアステレオマーの混合物は物性の異なった異性体の混合物であり、優れた化合物を特定することや医薬としての適用は困難である。

本発明者はジアステレオマーが存在する1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)置換キノロン誘導

5

体でも、単一な異性体が得られるべく鋭意努力した。

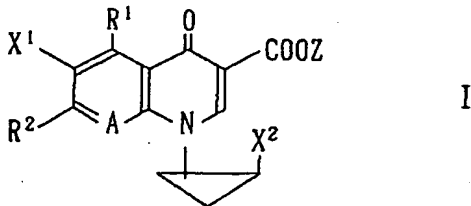
その結果、本発明者はシス-2-フルオロシクロプロピルアミンの対掌体の各々を純粋な異性体として得ることに成功した。そしてこのシス-フルオロシクロプロピルアミンを原料にして、フルオロシクロプロパン環の立体配置のみに由来した対掌体のキノロン誘導体の各々を単一な異性体として合成することに成功した。

中間体として有用なこのキノロン誘導体を得たことによって、環状アミノ基を7位に導入する際に単一な異性体からなる環状アミンを反応させれば、単一のジアステレオマーの化学活性キノロン誘導体を合成することが可能となった。

そして、ジアステレオマーの何れもが強い抗菌活性を有しており、さらに選択毒性が飛躍的に向上した安全性の高い化合物であることを見出し本発明を完成させた。

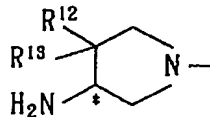
#### <発明の構成>

本発明は、一般式 I



(式中、R<sup>1</sup>はアミノ基、メチルアミノ基、水酸基、チオール基または水素原子を意味し、

R<sup>2</sup>は次の置換基



(式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は共同してメチレン鎖を形成し、3～6員環を形成する)であるか、4位の炭素原子にシクロプロパンがスピロ結合した3-ヒドロキシピロリジニル基を意味する。

AはC-Xまたは窒素原子を意味する。

X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>は各々独立してハロゲン原子を意味し、

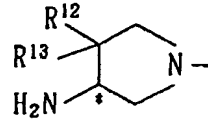
X<sup>1</sup>はハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、トリフルオロメチル基または水素原子を意味する。

Zは水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシアルキル基、炭素数1～6のアルキル鎖のフェニルアルキル基、フェニル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシ基、コリン基、ジメチルアミノエチル基、5-インダニル基、フタリジニル基、5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル基、または3-アセトキシ-2-オキソブチル基を意味する。)で表わされるN<sub>1</sub> (1,2-シス-2-ハロゲンシクロプロ

6

ピル)置換ピリドンカルボン酸誘導体、その塩およびこれらの水和物に関する。

さらに本発明は、一般式中の置換基R<sup>2</sup>が次式



(式中、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は共同してメチレン鎖を形成し、3～6員環を形成する。)

で表わされる置換基である上記の化合物、その塩およびこれらの水和物に関する。

また、本発明は、一般式中の置換基R<sup>2</sup>が7-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル基である上記の化合物、その塩およびこれらの水和物に関する。

さらに、本発明は、一般式中の置換基R<sup>2</sup>が単一の立体異性体からなる置換基である上記の化合物、その塩およびこれらの水和物に関する。

そして本発明は、一般式中の置換基X<sup>1</sup>がフッ素原子である上記の化合物、その塩およびこれらの水和物に関する。

また本発明は、7-(7-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、

5-アミノ-7-[7-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル]-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、または

7-(7-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸、その塩およびこれらの水和物に関する。

本発明化合物の置換基について述べると、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>が各々ハロゲン原子の場合、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はフッ素原子または塩素原子が好ましく、X<sup>3</sup>はフッ素原子が特に好ましい。R<sup>1</sup>は置換基を有することもあるアミノ基、水酸基、チオール基または水素原子を意味するが、特に無置換のアミノ基、メチルアミノ基及び水素原子が好ましい。

R<sup>2</sup>の具体例としては、3-アミノメチルピロリジニル基、3-メチルアミノメチルピロリジニル基、3-(1-アミノ)エチルピロリジニル基、3-(1-メチルアミノ)エチルピロリジニル基、3-(1-エチルアミノ)エチルピロリジニル基、3-(1-アミノ)プロピルピロリジニル基、3-(1-メチルアミノ)プロピルピロリジニル基、3-アミノ-4,4-ジメチルピロリジニル基、7-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル基、8-アミノ-6-アザスピロ[3,4]オ

クタン-6-イル基、1,4-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン-4-イル基、3,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン-3-イル基、8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン-3-イル基、8-エチル-3,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン-3-イル基等を挙げることができる。

7位の環状アミノ基はその構造がキノロン誘導体の抗菌活性や毒性、経口吸収性、水溶性等の物性に影響を与える。

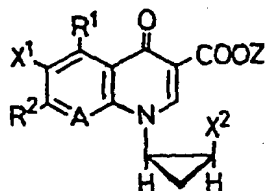
例えば3-アミノピロリジン類を置換基として導入すると、グラム陽性菌からグラム陰性菌の広範な菌い対し強い抗菌力のキノロンが得られることを知った。しかし、この置換基を有するキノロン誘導体の中には容易に代謝を受けたり、物性が悪化する例もある。

この3-アミノピロリジンのアミノ基に隣接した炭素上でスピロ環を構築したスピロ環を有するアミノピロリジン類は、抗菌力はやはり強力で、経口吸収性や生体内での代謝的な安定性も向上する。さらにキノロン系合成抗菌薬の副作用として知られる痙攣誘発性も低下するという優れた置換基であることを見出した。

また3-アミノピロリジンのアミノ基とピロリジンの間を炭素原子を介して結合させたアミノメチルピロリジン類を導入すると、グラム陽性菌に対する抗菌力が高まるなど優れた効果がある。さらにこの炭素原子が1または2のアルキル基で置換されていると置換されていないものよりも経口吸収性や安全性、水溶性等が向上する。

環状アミノ基とキノロン母核の7位での結合は、環状アミンの窒素原子で結合するのが特に好ましいが、他の原子で結合した化合物も考えられる。

7位の環状アミン部分の立体異性について説明する。この環状アミンに異性体が存在する場合、キノロン母核化合物との反応に際して、原料として光学異性体の混合物のままの環状アミンを反応させると、1位の1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基との関係から、生成するキノロン誘導体はジアステレオマーの混合物となる。それ故に7位が光学異性体の存在する環状アミノ基の場合には、原料のアミンとしては異性体のうちの1種を単独で反応させる必要がある。



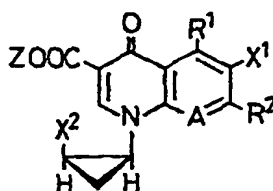
本発明のピリドンカルボン酸誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてあるいはカルボキシル基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスル

\* キノロンの7位に環状アミンを導入する際はアミン環の環上の官能基、例えばアミノ基、水酸基、等は通常使用されている保護基によって保護されていてもよい。これらの保護基の例としては例えば、第三級ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基類、ベンジルオキシカルボニル基、パラトメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基類、アセチル基、メトキシアセチル基、トリフルオロアセチル基、クロロアセチル基、ヒバロイル基、ホルミル基、ベンゾイル基等のアシル基類、第三級ブチル基、ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアルキル基類又はアラルキル基類、メトキシメチル基、第三級ブトキシメチル基、テトヒドロピラニル基、2,2,2-トリクロロエトキシメチル基等のエーテル類、トリメチルシリル基、イソプロピルジメチルシリル基、第三級ブチルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、第三級ブチルジフェニルシリル基等のシリル基類を挙げることができる。

20 N<sub>4</sub>位の1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル基について述べる。

本発明化合物では、シクロプロピル基がハロゲン原子、特にフッ素原子で置換されていることが分子全体の脂溶性が低下するという効果がある。薬物の中樞神経系への移行は脂溶性が高いものほど移行し易いと考え、本発明のN<sub>4</sub>-(1,2-シス-2-ハロゲノシクロプロピル)置換ピリドンカルボン酸誘導体がより毒性の少ないキノロン誘導体となり得ると考えた。置換するハロゲン原子としてはフッ素原子及び塩素原子を挙げることができるが、特にフッ素原子が好ましい。

この部分での立体的な環境は、シクロプロパン環に対しハロゲン原子とピリドンカルボン酸部分がシス配置であるのが特に好ましい。この1位のシス-2-ハロゲノシクロプロピル部分だけで、7位の環状アミンの立体異性の如何に拘らず、いわゆる対掌体関係の異性体が存在するが、これらのいずれにも強い抗菌活性と高い安全性が認められた。



ホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。

またカルボキシル基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マ

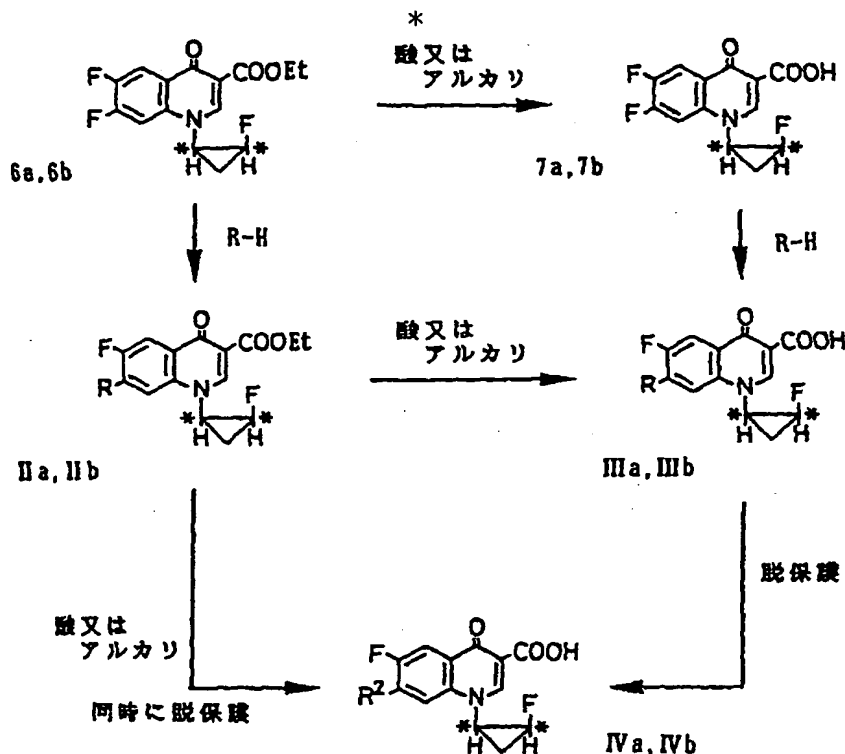
グネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩やN-メイルグルカン塩、トリス-（ヒドロキシルメチル）アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類の何れもでよい。

またこれらのピリドンカルボン酸誘導体の遊離体や酸付加塩、カルボキシル基の塩は水和物として存在することもある。

一方、カルボン酸部分がエステルであるキノロン誘導体は合成中間体やプロドラッグとして有用である。例えば、アルキルエステル類やベンジルエステル類、アルコキシアルキルエステル類、フェニルアルキルエステル類及びフェニルエステル類は合成中間体として有用である。

\* また、プロドラッグとして用いられるエステルとしては、生体内で容易に切断されてカルボン酸の遊離体を生成するようなエステルであり、例えば、アセトキシメチルエステル、ヒバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシエステル、コリンエステル、ジメチルアミノエチルエステル、5-インダニルエステル及びフタリジニルエステル、5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメチルエステルそして3-アセトキシ-2-オキソブチルエステル等のオキソアルキルエステルを挙げることができる。

次に本化合物の製造法を  $A = C-H$ ,  $R^1 = H$ ,  $X^1 = X^2 = F$ ,  $Z = Et$  の化合物の例を示して説明する。



(式中、RはR<sup>1</sup>に保護基を付したか、あるいはR<sup>1</sup>と同一の環状アミンを意味する。)

すなわち、光学活性な1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル6aまたは6bを酸性またはアルカリ性条件下で加水分解すると遊離のカルボン酸誘導体7aまたは7bが生成する。このものに環状アミンR'-Hが反応させ、目的化合物IIIaまたはIIIbを得るが、脱保護が必要な場合は、保護基に対応した適当な条件で保護基を除去して目的化合物IVaまたはIVbを得る。環状アミンとの置換反応はジメチルスルホキシド、ピリジン、アセトニトリルまたは3-メトキシブタノール等の溶媒中で室温ないし150°Cの温度

範囲で実施でき、好ましくは40~120°Cの範囲である。反応時間は30分~5時間で、通常は30分から2時間で完結する。

また化合物6aまたは6bを上記と同様の条件下で環状アミンと反応させ、生成した化合物IIaまたはIIbを単離精製することなく、酸性ないしアルカリ性条件下で加水分解し、必要ならば脱保護して目的化合物IIIaまたはIIIbないしIVaまたはIVbを得ることができる。

中間体の光学活性なシス-2-フルオロシクロプロピルアミンの合成は次のようにして実施するのが適当である。

2-フルオロシクロプロパンカルボン酸に(R)-(+)- $\alpha$ -メチルベンジルアミンを反応させN-[1

-(R)-フェニルエチル]-1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミドに変換する。この反応はテトラヒドロフラン中でN,N'-カルボニルジイミダゾール存在下で実施するか、または混合酸無水物法で実施できる。混合酸無水物法ではカルボン酸を非プロトン性の溶媒に溶解し、塩基存在下、ハロゲン酸エステルを低温で反応させる。この後に先のベンジルアミンを反応させ以下は既知の方法で処理するとカルボキサミドが得られる。このカルボキサミドはクロマトグラフィーにて分離することでN-[1-(R)-フェニルエチル]-1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミドの対掌体の各々が得られる。

混合酸無水物法で使用する溶媒としては非プロトン性の溶媒が好ましく、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4マジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類などを例示することができる。これらの溶媒の中ではテトラヒドロフラン、クロロホルム等を使用するのが一般的である。また反応に際しては、溶媒はあらかじめ含有される水分を除去するのが一般的である。

ハロゲン酸エステルのハロゲンは塩素原子が普通である。またエステルとしてはメチル、エチル、2,2,2-トリクロロエチル、フェニル、p-ニトロフェニル、ベンジル等のものを例示することができる。

使用できる塩基は無機塩基、有機塩基のいずれでも良いが、例えば無機塩基としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等を挙げることができる。

有機塩基としてはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン等のトリアルキルアミン類、ジエチルアニリン、ジメチルアニリン等のジアルキルアニリン類、N-メチルホルホルリン、ピリジン、N,N'-ジメチルアミノピリジン等の芳香族化合物等を例示することができる。

生成したカルボキサミドからの光学異性体の分離はシリカゲルカラムクロマトグラフィーや加圧下でのシリカゲルカラムクロマト、プレパラティブTLC、そして高速液体クロマトグラフィーなどを用いて通常の方法によって実施できる。

またクロマトグラフィー以外の再結晶、再沈殿等の通常使用される分離法でも光学異性体を分離することは可能である。

このように分離された光学活性なカルボキサミド体は

酸性条件下で加熱処理することで光学活性シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸に導くことができる。この際の反応条件としては例えば濃塩酸にカルボキサミドを溶解後加熱する方法等を挙げることができる。この他の酸としては硫酸、硝酸等を使用してもよい。また溶媒を使用しても良く、酢酸、低級アルコール類等の存在下に反応させてもよい。

このカルボン酸は第三級ブタノールの存在下でクルチウム反応を行ない、一気に保護されたシス-1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパンに変換することができる。この反応ではジフェニルホスホリルアジドを使用すると簡便に実施できるが、中間体のアジド体の合成はこれに限定されず通常の合成法が適用できる。

この様にして得られた光学活性なシス-2-フルオロシクロプロピルアミン誘導体を使用して1位にシスフルオロシクロプロピル基を有するキノロンの対掌体を単一の異性体として得ることができる。このものに前述の如く環状アミンを反応させることで本発明のキノロン誘導体を得ることができる。

本発明化合物は強い抗菌作用を有することから人体、動物、及び魚類用の医薬として或は農業、食品の保存剤として使用することができる。

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり50mgから1g、好ましくは100mgから300mgの範囲である。

また動物用としての投与量は、投与の目的(治療或は予防)、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重1kg当たり1mgから200mg、好ましくは5mgから100mgの範囲である。

この一日量を一日1回、あるいは2~4回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明化合物は各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療し、予防し、または軽減することができる。

本発明化合物が有効なバクテリア類又はバクテリア様微生物類としてブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を例示することができる。

またこれらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛嚢炎、せつ、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術

創などの表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を例示することができる。

また動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えばエシエリキア属、サルモネラ属、バクテリウム属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等々に有効である。

具体的な疾病名を例示すると鳥類では大腸菌症、ひな白痢、鶏バラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、バクテリウム症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性表皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコプラズマ感染症、牛肺炎、乳房炎等、犬では大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げることができる。

本発明化合物からなる抗菌製剤は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調整法にて調整できる。本発明化合物を主剤とする抗菌製剤の剤型としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調整の製剤としても良い。また一投与量を容器に収納しても良く、また多投与量を同一の容器に収納しても良い。

また外用製剤として溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を例示できる。

固形製剤としては活性化化合物とともに製剤学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

本発明化合物を動物に投与する方法としては直接あるいは飼料中に混合して経口的に投与する方法、また溶液とした後、直接もしくは飲水、飼料中に添加して経口的

に投与する方法、注射によって投与する方法等を例示することができる。

本発明化合物を動物に投与するための製剤としては、この分野に於いて通常用いられている技術によって適宜散剤、細粒剤、可溶散剤、シロップ剤、溶液剤、あるいは注射剤とすることができる。次に製剤処方例を示す。

製剤例1. (カプセル剤) :

実施例8の化合物	100.0mg
コーンスターチ	23.0mg
CMCカルシウム	22.5mg
ハイドロキプロビルシメチルセルロース	3.0mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
総計	150.0mg

製剤例2. (溶液剤) :

実施例7の化合物	1 ~ 10g
酢酸又は水酸化ナトリウム	0.5 ~ 2g
パラオキシ安息香酸エチル	0.1g
精製水	88.9 ~ 98.4g
計	100g

20 製剤例3. (飼料混合用散剤) :

実施例6の化合物	1 ~ 10g
コーンスターチ	98.5 ~ 89.5g
軽質無水酸	0.5g
計	100g

次に本発明を実施例と参考例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお参考例には、主として光学活性シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸から光学活性なキノロン母核を合成する反応を示した。

30 光学活性な目的化合物の抗菌活性の試験方法は日本化学療法学会指定の標準法に準じて行い、その結果を表1にMIC ( $\mu$ g/ml) で示した。

参考例1.N- [1-(R)-フェニルエチル]-1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボキサミド2a, 2b1-1.カルボニルジイミダゾール法

シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸1.0gをテトラヒドロフラン (以下、THFと略す) 30mlに溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール1.78gを加え室温で1時間攪拌した。これに(R)-(+)- $\alpha$ -メチルベンジルアミン1.45gを加えさらに2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムで抽出して抽出液を10%クエン酸水溶液、水の順に洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物の粘稠な油状物を高速液体クロマトグラフィにて立体異性体の各々に分離し、各々をジイソプロピルエーテルより再結晶し化合物2a及び2bを得た。

・分離条件:

カラム: Nucleosil 50-5 (20mmid $\times$ 250mm)

(センシュー科学製、センシューバックSSCシリカ、782-IN)

15

溶媒：酢酸エチル-THF (9:1)

流速：9.0ml/分

保持時間：化合物2a、11分

化合物2b、13分

化合物2a;融点:180°C

元素分析値： $C_{12}H_{14}FNO$ として

計算値 C 69.55 H 6.81 N 6.76

分析値 C 69.31 H 7.01 N 6.65

$[\alpha]_D + 61.96^\circ$  ( $c = 0.965$ , クロロホルム)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

0.92-1.34 (2H,m), 1.50 (3H,d,J=7Hz), 1.50-1.96 (1H,m), 4.68 (1H,dm,J=64Hz), 5.14 (1H,m), 7.40 (5H,s)

化合物2b;融点:102°C

元素分析値： $C_{12}H_{14}FNO$ として

計算値 C 69.55 H 6.81 N 6.76

分析値 C 69.45 H 6.87 N 6.70

$[\alpha]_D + 143.61^\circ$  ( $c = 0.830$ , クロロホルム)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

0.98-1.34 (2H,m), 1.52 (3H,d,J=7Hz), 1.64-1.96 (1H,m), 4.58 (1H,dm,J=66Hz), 5.24 (1H,m), 7.40 (5H,s)

1-2.混合酸無水物法

2-フルオロシクロプロパンカルボン酸(シーストランス混合物) 4.19g, トリエチルアミン 4.07gをTHF 50mlに溶解して-10°Cに冷却し、ここへクロルギ酸エチル 4.73gをTHF 20mlに溶解した溶液を滴下して10分攪拌した後、(R)-(+)- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 4.88gをTHF 30mlに溶解した溶液を同温度で滴下し室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をベンゼンにて抽出し、抽出液を10%クエン酸水溶液、1規定水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた淡黄色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、ベンゼン-酢酸エチルの混合溶媒で溶出して精製し、化合物2a、2bを得た。

参考例2. (-)-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸 3a

アミド体2a、530mgを濃塩酸15mlに溶解して100-110°Cで5時間加熱攪拌した。反応液に水20mlを加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水で抽出して酢酸エチルで洗浄した。水層を濃塩酸でpH5に調整して酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去し、淡黄色油状の標記の化合物を得た。

$[\alpha]_D - 23.13^\circ$  ( $c = 1.020$ , クロロホルム)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1.0-1.42 (1H,m), 1.60-2.10 (2H,m), 4.82 (1H,dm,J=65Hz), 12.0 (1H,s)

参考例3. (+)-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸 3b

16

アミド体2b、1.65gを濃塩酸30mlに溶解して100-110°Cで5時間加熱攪拌した。反応液を重曹でpH8-9に調整し、クロロホルムで洗浄した。水層を濃塩酸でpH4に調整して酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して淡黄色油状の標記の化合物を得た。

$[\alpha]_D + 21.56^\circ$  ( $c = 1.113$ , クロロホルム)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

1.0-1.42 (1H,m), 1.56-1.98 (2H,m), 4.76 (1H,dm,J=66Hz), 11.32 (1H,s)

参考例4. (+)-シス-1-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン 4a

参考例2で得たカルボン酸3a、200mg、ジフェニルホスホリルアジド 603mg、トリエチルアミン 203mg、を第3級ブタノール 5mlに溶解して4.5時間加熱環流した。溶媒を減圧下に留去後、残留物をクロロホルムで抽出し、10%クエン酸水溶液、2%水酸化ナトリウム水溶液、水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィに付し、クロロホルムにて溶出して無色結晶の標記の化合物を得た。

融点:73°C

$[\alpha]_D + 65.57^\circ$  ( $c = 0.610$ , クロロホルム)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

0.6-1.3 (2H,m), 1.46 (9H,s), 2.50-2.76 (1H,m), 4.62 (1H,dm,J=65Hz), 4.5-5.0 (1H,broad)

参考例5. (-)-シス-1-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン 4b

参考例3で得たカルボン酸3b、265mg、ジフェニルホスホリルアジド 800mg、トリエチルアミン 270mg、を第3級ブタノール 6mlに溶解し、以下、参考例4と同様に行い無色結晶の標記の化合物を得た。

融点:63°C

$[\alpha]_D - 60.27^\circ$  ( $c = 0.740$ , クロロホルム)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

0.66-1.3 (2H,m), 1.46 (9H,s), 2.48-2.74 (1H,m), 4.58 (1H,dm,J=65Hz), 4.6-5.1 (1H,broad)

参考例6. (-)-2-[ (1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-イル) アミノメチレン ] -3-オキソ-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル) プロピオン酸エチル 5a

2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチル 234mg、オルトギ酸エチル 2ml、無水酢酸 4mlを混合し110-120°Cで2時間加熱攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去して残留物をジクロロメタン 10mlに溶解した。

参考例4で得られた化合物4a、167mg、トリフルオロ酢酸 5mlを混合し室温で20分攪拌した後、減圧乾固した(アミントリフルオロ酢酸塩は精製せずに使用した)。残留物をジクロロメタン 10mlに溶解して-10°Cに冷却し、トリエチルアミン 230mgをジクロロメタン 10mlに

溶解した溶液を滴下後、上記の溶液を加えて室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、ベンゼン-酢酸エチル(2:1)の混合溶媒で溶出して黄色油状物を得た。これをジイソプロピルエーテル-n-ヘキサンで再結晶し標記の化合物を無色の結晶として得た。

融点: 69-70°C

$[\alpha]_D -10.29^\circ$  (c=1.088, クロロホルム)

参考例7. (+)-2-[ (1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-イル) アミノメチレン ]-3-オキソ-3-(2,4,5-トリフルオロフェニル) プロピオン酸エチル 5b

2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチル337mq, オルトギ酸エチル2ml, 無水酢酸4mlを混合し110-120°Cで2時間加熱攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去して残留物をジクロロメタン10mlに溶解した。

参考例5で得られた化合物4b, 240mq, トリフルオロ酢酸5mlを混合し室温で1時間攪拌した後減圧乾固した(アミントリフルオロ酢酸塩は精製せずに使用した)。残留物をジクロロメタン10mlに溶解して-10°Cに冷却し、トリエチルアミン230mqをジクロロメタン10mlに溶解した溶液を滴下後、上記の溶液を加えて室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、ベンゼン-酢酸エチル(2:1)の混合溶媒で溶出し黄色油状物を得た。これをジイソプロピルエーテル-n-ヘキサンで再結晶し標記の化合物を無色の結晶として得た。

融点: 69-70°C

$[\alpha]_D +12.09^\circ$  (c=0.645, クロロホルム)

参考例8. (+)-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル 6a

参考例6で得られた化合物5a, 180mqを無水ジオキサン15mlに溶解し60%水素化ナトリウム200mqを加え室温で2日攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液に加えて減圧濃縮しクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルプレパラティブTLCにて、ベンゼン-酢酸エチル(1:2)を展開溶媒に用いて分離精製し、標記の化合物を無色の結晶として得た。

融点: 231-232°C

$[\alpha]_D +27.20^\circ$  (c=0.610, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.20 (3H, t, J=7Hz), 1.6-1.9 (2H, m), 3.28-3.56 (1H, m), 4.42 (2H, q, J=7Hz), 5.11 (1H, dm, J=63Hz), 7.60 (1H, dd, J=11Hz, 7Hz), 8.28 (1H, dd, J=10Hz, 11Hz), 8.58 (1H, s)

参考例9. (-)-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル 6b

参考例6で得られた化合物5b, 267mqを無水ジオキサン15mlに溶解し60%水素化ナトリウム200mqを加え室温で2日攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液に加えて減圧濃縮し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルプレパラティブTLCにて、ベンゼン-酢酸エチル(1:2)を展開溶媒に用いて分離精製し、標記の化合物を無色の結晶として得た。

融点: 226-227°C

$[\alpha]_D -31.36^\circ$  (c=0.610, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.5-1.9 (2H, m), 3.26-3.52 (1H, m), 4.40 (2H, q, J=7Hz), 5.10 (1H, dm, J=63Hz), 7.58 (1H, dd, J=11Hz, 7Hz), 8.26 (1H, dd, J=10Hz, 11Hz), 8.55 (1H, s)

参考例10. (+)-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 7a

参考例8で得たエステル体6a, 106mqを濃塩酸15mlに溶解し100-110°Cで2時間加熱攪拌した。反応液に水15mlを加えて析出物を濾取し、標記の化合物を無色結晶として得た。

融点: 265-270°C

$[\alpha]_D +3.66^\circ$  (c=0.383, 酢酸)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.75-1.95 (2H, m), 3.58 (1H, m), 5.18 (1H, dm, J=64Hz), 7.82 (1H, dd, J=12Hz, 7Hz), 8.37 (1H, dd, J=18Hz, 8Hz), 8.94 (1H, s)

参考例11. (-)-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 7b

参考例9で得たエステル体6b, 150mqを濃塩酸10mlに溶解し110°Cで2時間攪拌した。反応液に水20mlを加えてクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。エタノールで再結晶して標記の化合物を無色結晶として得た。

融点: 261-264°C

$[\alpha]_D -4.08^\circ$  (c=0.343, 酢酸)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.75-1.95 (2H, m), 3.58 (1H, m), 5.18 (1H, dm, J=64Hz), 7.82 (1H, dd, J=12Hz, 7Hz), 8.37 (1H, dd, J=12Hz, 8Hz), 8.94 (1H, s)

実施例1.7- [3-(S)-第3級ブトキシカルボニルアミノ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 8a

参考例10で得たカルボン酸7a, 70mq, (S)-3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン150mq, トリエチルアミン200mq, アセトニトリル20mlを混合して4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に

10%クエン酸水溶液を加えクロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルで再結晶して黄色結晶の標記の化合物を得た。

融点:236-239°C

$[\alpha]_D +1.0^\circ$  (c=0.200, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.2-1.7 (2H,m), 1.46 (9H,s), 1.7-1.9 (1H,m), 2.0-2.36 (1H,m), 3.3-4.0 (5H,m), 4.2-4.4 (1H,m), 5.06 (1H,dm, J=68Hz), 6.68 (1H,d, J=7Hz), 7.84 (1H,d, J=14Hz), 8.46 (1H,s)

実施例2.7- [3-(S)-第3級ブトキシカルボニルアミノ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 8b

参考例11で得たカルボン酸7b, 112mg, (S)-3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン200mg, トリエチルアミン220mg, アセトニトリル15mlを混合して4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に10%クエン酸水溶液を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルで再結晶して黄色結晶の標記の化合物を得た。

融点:242-243°C

$[\alpha]_D -4.0^\circ$  (c=0.448, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.0-1.7 (2H,m), 1.40 (9H,s), 1.6-1.8 (1H,m), 1.9-2.1 (1H,m), 3.3-3.9 (5H,m), 4.2-4.5 (1H,m), 5.00 (1H,dm, J=68Hz), 6.58 (1H,d, J=7Hz), 7.72 (1H,d, J=14Hz), 8.32 (1H,s)

実施例3.7- [3-(S)-アミノ-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 9a

実施例1で得たカルボン酸8a, 80mgをトリフルオロ酢酸10mlに溶解し20分攪拌した後減圧乾固した。残留物に水5mlを加え1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶解した。水層を1規定塩酸でpH7.5に調整してクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。エタノールより再結晶して無色結晶の標記の化合物を得た。

融点:248-252°C

$[\alpha]_D -31.35^\circ$  (c=0.370, 1N水酸化ナトリウム水溶液)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.52-1.68 (2H,m), 1.68-1.80 (1H,m), 2.05-2.15 (1H,m), 3.13-3.22 (1H,m), 3.25-3.45 (2H,m), 3.45-3.65 (3H,m), 5.12 (1H,dm, J=65Hz), 6.58 (1H,d, J=7Hz), 7.58 (1H,d, J=14Hz), 8.29 (1H,s)

実施例4.7- [3-(S)-アミノ-1-ピロリジニ

ル]-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 9b

実施例2で得たカルボン酸8b, 80mgをトリフルオロ酢酸10mlに溶解し20分攪拌した後減圧乾固した。残留物に水5mlを加え1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶解した。水層を1規定塩酸でpH7.5に調整してクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。エタノールより再結晶して無色結晶の標記の化合物を得た。

融点:236-240°C

$[\alpha]_D -23.72^\circ$  (c=0.413, 1N NaOH aq.)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.55-1.69 (2H,m), 1.69-1.77 (1H,m), 2.07-2.15 (1H,m), 3.15-3.22 (1H,m), 3.37-3.47 (2H,m), 3.52-3.58 (2H,m), 3.58-3.66 (1H,m), 5.13 (1H,dm, J=65Hz), 6.62 (1H,d, J=7Hz), 7.61 (1H,d, J=14Hz), 8.30 (1H,s)

参考例12. (-)-2-[[(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)アミノ]メチレン]-3-オキソ-3-(3-クロロ-2,4,5-トリフルオロフェニル)プロピオン酸エチル 10a

3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチル1.5g, オルトギ酸エチル6ml, 無水酢酸10mlを混合し、110-120°Cで1.5時間加熱攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮乾固し残留物をジクロロメタン5mlに溶解した。

トリフルオロ酢酸7mlを氷冷して、(+)-シス-1-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン4a, 480mgを溶解した後室温で20分攪拌し減圧乾固した。残留物をジクロロメタン10mlに懸濁して氷冷下にトリエチルアミン3mlを加え20分攪拌した後、前記の溶液を加え1時間攪拌した。反応液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残留物をフラッシュカラムに付し、ベンゼン-酢酸エチル(5:1, v/v)の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、620mgの標記の化合物の結晶を得た。

融点:98-100°C

$[\alpha]_D -6.66^\circ$  (c=0.998, クロロホルム)

元素分析値  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_3\text{NO}_3$  として

計算値 C 49.26 H 3.31 N 3.83

分析値 C 49.39 H 3.22 N 3.86

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.95, 1.08 (3H, 1:2.5, each t, J=7Hz), 1.0-1.5 (2H,m), 2.8-3.15 (1H,m), 4.03, 4.07 (2H, 1:2.5, each q, J=7Hz), 4.78 (1H,dm, J=65Hz), 7.13 (1H,ddd, J=5.9, 8.6, 9.5Hz), 8.20, 8.25 (1H, 1:2.5, each d, J=14Hz)

参考例(+)-2-[[(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)アミノ]メチレン]-3-オキソ

21

-3 (3-クロロ-2,4,5-トリフルオロフェニル) ブロピオン酸エチル 10b

3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチル1.5g、オルトギ酸エチル6ml、無水酢酸10mlを混合し、110~120°Cで1.5時間加熱攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮乾固し残留物をジクロルメタン10mlに溶解した。

トリフルオロ酢酸10mlを氷冷して、(-)-シス-1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン4b、1.12gを溶解した後室温で20分攪拌し減圧乾固した。残留物をジクロルメタン20mlに懸濁して氷冷下、トリエチルアミン2.0gを加え20分攪拌した後、前記の溶液を加え1時間攪拌した。反応液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残留物をフラッシュカラムに付し、ベンゼン-酢酸エチル(4:1, v/v)の混合溶媒で溶出して溶媒を減圧留去し、残留物をジイソプロピルエーテル-n-ヘキサンで洗浄し、1.74gの標記の化合物の結晶を得た。

融点;99-100°C

$[\alpha]_D +6.70^\circ$  (c=0.895, クロロホルム)

元素分析値C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>として

計算値 C 49.26 H 3.31 N 3.83

分析値 C 49.41 H 3.60 N 4.06

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:0.95,1.08 (3H,1:2.5, each t, J=7Hz), 1.0-1.5 (2H,m), 2.8-3.15 (1H,m), 4.03, 4.07 (2H,1:2.5, each q, J=7Hz), 4.78 (1H, dm, J=65Hz), 7.13 (1H, ddd, J=5.9, 8.6, 9.5Hz), 8.20, 8.25 (1H, 1:2.5, each d, J=14Hz)

参考例14. (+)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル 11a

IR:  $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3100, 2998, 1731, 1638, 1614,

1470, 1317

参考例16. (+)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 12a

エステル11a、540mg濃塩酸5ml、酢酸5mlを混合し120-130°Cで2時間加熱攪拌した。反応液に水50mlを加え析出した結晶を濾取し、水、エーテルで洗い減圧乾燥して420mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点;170-171°C

$[\alpha]_D +30.4^\circ$  (c=0.54, クロロホルム)

元素分析値C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>として

計算値 C 49.16 H 2.22 N 4.41

分析値 C 49.21 H 2.49 N 4.27

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:1.3-2.0 (2H,m), 4.12-4.34 (1H,m), 4.95 (1H, dm, J=63Hz), 8.27 (1H, dd, J=8, 8H

22

\* 化合物10a、620mgを無水ジオキサン7mlに溶解し、60%水酸化ナトリウム80mgを加え室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え10%クエン酸水溶液、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して残留物をn-ヘキサンで洗い551mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点;181-184°C

$[\alpha]_D +45.1^\circ$  (c=1.18, クロロホルム)

元素分析値C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>として

10 計算値 C 52.12 H 3.21 N 4.05

分析値 C 52.09 H 3.33 N 4.01

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:1.40 (3H,t, J=7Hz), 1.4-1.9 (2H,m), 4.08 (1H,m), 4.39 (2H,q, J=7Hz), 4.90 (1H, dm, J=65Hz), 8.24 (1H, dd, J=10, 11Hz)

参考例15. (-)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル 11b

60%水素化ナトリウム560mgを無水n-ヘキサンで2回洗浄した後、無水ジオキサン10mlに懸濁し、化合物2b、1.70gを無水ジオキサン20mlに溶解した溶液に加えて室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に0.1N塩酸を加え結晶を濾取した。水、エーテルで洗浄後減圧乾燥して1.44gの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点;174°C

$[\alpha]_D -45.3^\circ$  (c=1.05, クロロホルム)

元素分析値C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>として

計算値 C 52.12 H 3.21 N 4.05

分析値 C 52.80 H 3.45 N 4.15

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:1.40 (3H,t, J=7Hz), 1.4-1.9 (2H,m), 4.08 (1H,m), 4.39 (2H,q, J=7Hz), 4.90 (1H, dm, J=65Hz), 8.24 (1H, dd, J=10, 11Hz)

\* 50

z), 8.87, 8.89 (1H, each s, split, 1:1)

参考例17. (-)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 12b

40 エステル11a、1.40g濃塩酸10mlを混合して110°Cで2.5時間加熱攪拌した。反応液に水50mlを加え析出した結晶を濾取し、水、エーテルで洗い減圧乾燥して1.16gの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点;177-182°C

$[\alpha]_D -26.8^\circ$  (c=0.90, クロロホルム)

元素分析値C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>として

計算値 C 49.16 H 2.22 N 4.41

分析値 C 49.28 H 2.40 N 4.66

50 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:1.3-2.0 (2H,m), 4.12-4.34

23

(1H,m), 4.95 (1H,dn,J=63Hz), 8.27 (1H,dd,J=8,8Hz), 8.87, 8.89 (1H,each s,split,1:1)

実施例5. (+)-7-[3-(S)-アミノ-1-ピロリジン]-8-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 13a

トリフルオロ酢酸5mlを氷冷し、3-(S)-1-第三級ブトキシカルボニル-3-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン230mgを溶解した後室温で20分間攪拌した。反応液を減圧乾固して残留物をアセトニトリル15mlに溶解し、カルボン酸12a 170mgトリエチルアミン400mgを加え6.5時間加熱還流した。反応液を減圧乾固し、残留物に1N塩酸を加えクロロホルムで洗った後、水層を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH12としクロロホルムで洗った。水層を塩酸でpH7.6としクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、残留物をアンモニア水-エタノールで再結晶し13.8mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点; 214-217°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} +120.8^\circ$  (c=0.475, 0.1N水酸化ナトリウム水溶液)

元素分析値 $C_{17}H_{16}ClF_2N_4O_5 \cdot 1/2H_2O$ として

計算値 C 51.98 H 4.36 N 10.70

分析値 C 52.07 H 4.71 N 10.72

$^1H-NMR$  (NaOD)  $\delta$  ppm: 1.28 (1H,dn,J=27Hz), 1.69-1.78 (2H,m), 3.39-3.42 (1H,m), 3.51-3.61 (3H,m), 3.69-3.72 (1H,m), 4.13-4.17 (1H,m), 4.99 (1H,dn,J=70Hz), 7.72 (1H,d,J=14Hz), 8.44, 8.45 (1H,each s,split,1:1)

実施例6. (-)-7-[3-(S)-アミノ-1-ピロリジン]-8-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 13b

トリフルオロ酢酸5mlを氷冷し、3-(S)-1-第三級ブトキシカルボニル-3-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン230mgを溶解した後室温で20分間攪拌した。反応液を減圧乾固して残留物をアセトニトリル15mlに溶解し、カルボン酸12b 170mgトリエチルアミン400mgを加え6.5時間加熱還流した。反応液を減圧乾固し、残留物に1N塩酸を加えクロロホルムで洗った後、水層を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH12としクロロホルムで洗った。水層を塩酸でpH7.6としクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、残留物をアンモニア水-エタノールで再結晶し15.8mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

IR:  $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$ : 1695, 1638, 1581, 1554, 1515

参考例19. (+)-2-[[(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)アミノ]メチレン]-3-オキソ-3-(2,3,4,5-テトラフルオロ-6-ニトロフェニル)プロピオン酸エチル 14b

2,3,4,5-テトラフルオロ-6-ニトロベンゾイル酢酸エチル、1.5g、オルトギ酸エチル6ml、無水酢酸10mlを

24

\*出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、残留物をアンモニア水-エタノールで再結晶し15.8mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点; 247-252°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} -94.7^\circ$  (c=0.378, 0.1N水酸化ナトリウム水溶液)

元素分析値 $C_{17}H_{16}ClF_2N_4O_5 \cdot H_2O$ として

計算値 C 50.82 H 4.52 N 10.46

分析値 C 50.97 H 5.14 N 10.42

$^1H-NMR$  (NaOD)  $\delta$  ppm: 1.32 (1H,dn,J=27Hz), 1.73-1.80 (2H,m), 2.15-2.19 (1H,m), 3.19-3.22 (3H,m), 3.45-3.50 (1H,m), 3.58-3.62 (1H,m), 3.85-3.88 (2H,m), 4.16-4.20 (1H,m), 4.99 (1H,dn,J=63Hz), 7.76 (1H,d,J=14Hz), 8.54, 8.44 (1H,each s,split,1:1)

参考例18. (-)-2-[[(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)アミノ]メチレン]-3-オキソ-3-(2,3,4,5-テトラフルオロ-6-ニトロフェニル)プロピオン酸エチル 14a

2,3,4,5-テトラフルオロ-6-ニトロベンゾイル酢酸エチル、1.5g、オルトギ酸エチル6ml、無水酢酸10mlを混合し、120°Cで2時間加熱攪拌した後、反応液を濃縮乾固し残留物をジクロルメタン10mlに溶解した。

トリフルオロ酢酸10mlを氷冷して、(+)-シス-1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン4a 1.1gを溶解した後室温で20分乾燥し減圧乾固した。残留物をジクロルメタン20mlに懸濁して氷冷下にトリエチルアミン2.0gを加え20分攪拌した後、前記の溶液を加え30分攪拌した。反応液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残留物をフラッシュカラムに付し、ベンゼンで溶出して目的物を含む画分を集めて溶媒を減圧留去し、残留物をn-ヘキサンで洗浄し1.57gの標記の化合物の結晶を得た。

融点; 99-100°C

$[\alpha]_D^{20} -10.3^\circ$  (c=1.25, クロロホルム)

元素分析値 $C_{17}H_{16}F_4N_4O_5$ として

計算値 C 45.70 H 2.81 N 7.10

分析値 C 45.60 H 3.01 N 7.03

$^1H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.10 (3H,t,J=7Hz), 1.2-1.5 (2H,m), 2.88-3.16 (1H,m), 4.09 (2H,q,J=7Hz), 4.45 (1H,dn,J=63Hz), 8.29 (1H,d,J=14Hz)

混合し、110-120°Cで1時間加熱攪拌した後、反応液を濃縮乾固し残留物をジクロルメタン10mlに溶解した。

トリフルオロ酢酸10mlを氷冷して、(-)-シス-1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン4b 1.10gを溶解した後室温で20分攪拌し減圧乾固した。残留物をジクロルメタン20mlに懸濁し

25

て氷冷下にトリエチルアミン1.8gを加え20分攪拌した後、前記の溶液を加え2時間攪拌した。反応液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残留物をフラッシュカラムに付し、ベンゼンで溶出して目的物を含む画分を集めて溶媒を減圧留去し、残留物をn-ヘキサンで洗浄し1.50gの標記の化合物の結晶を得た。

融点; 98-100°C

IR;  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3454, 1695, 1638, 1554, 1515

参考例20. (+)-6,7,8-トリフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-5-ニトロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル 15a

60%水素化ナトリウム580mgをn-ヘキサンで2回洗浄し無水ジオキサン20mlに懸濁して、化合物14a, 1.90gを無水ジオキサン20mlに溶解した溶液に加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物に0.1N塩酸を加え結晶を濾取した。これを水、エーテルで洗浄して減※

IR;  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3454, 1734, 1626, 1586, 1521,

1482

参考例21. (-)-6,7,8-トリフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-5-ニトロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル 15b

60%水素化ナトリウム440mgをn-ヘキサンで2回洗い無水ジオキサン10mlに懸濁して、化合物14b, 1.45gを無水ジオキサン20mlに溶解した溶液に加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して残留物に0.1N塩酸を加え結晶を濾取した。水、エーテルで洗い減圧乾燥して1.★

IR;  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 1731, 1626, 1566, 1485, 1323,

1275

参考例22. (+)-5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチル 16a

ニトロ体15a, 1.60gラネーニッケル6ml、エタノール200mlを混合し水素雰囲気下2.5時間還元した。触媒をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに付しクロロホルムで溶出し、目的物を含む画分を集めて溶媒を減圧留去し、残留物をエタノールで再結晶して770mgの標記の化合物の淡黄色結晶を得た。 ☆

IR;  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3436, 1683, 1653, 1557, 1461,

1284

参考例23. (-)-5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カル

26

\*  $[\alpha]_D + 10.1^\circ$  (c=2.09, クロロホルム)

元素分析値C, H, F, N, Oとして

計算値 C 45.70 H 2.81 N 7.10

分析値 C 45.77 H 3.38 N 7.18

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.10 (3H, t, J=7Hz), 1.2-1.5

(2H, m), 2.88-3.12 (1H, m), 4.09 (2H, q, J=7Hz),

4.45 (1H, dm, J=63Hz), 8.30 (1H, d, J=14Hz)

※ 圧乾燥し1.65gの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点; 172-176°C

$[\alpha]_D + 10.7^\circ$  (c=1.12, クロロホルム)

元素分析値C, H, F, N, Oとして

計算値 C 48.14 H 2.69 N 7.49

分析値 C 48.29 H 2.78 N 7.20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36 (3H, t, J=7Hz), 1.4-1.9

2 (2H, m), 3.80-4.08 (1H, m), 4.34 (2H, q, J=7Hz),

4.99 (1H, dm, J=63Hz), 8.55 (1H, s)

★ 18gの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点; 171-175°C

$[\alpha]_D - 11.1^\circ$  (c=0.27, クロロホルム)

元素分析値C, H, F, N, Oとして

計算値 C 48.14 H 2.69 N 7.49

分析値 C 48.44 H 3.17 N 7.48

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36 (3H, t, J=7Hz), 1.4-1.9

2 (2H, m), 3.74-4.02 (1H, m), 4.36 (2H, q, J=7Hz),

4.94 (1H, dm, J=62Hz), 8.54 (1H, s)

☆ 融点; 190-191°C

$[\alpha]_D + 26.0^\circ$  (c=0.76, クロロホルム)

元素分析値C, H, F, N, Oとして

計算値 C 52.33 H 3.51 N 8.14

分析値 C 52.13 H 3.95 N 8.13

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.39 (3H, t, J=7Hz), 1.4-1.8

(2H, m), 3.60-3.88 (1H, m), 4.38 (2H, q, J=7Hz),

4.87 (1H, dm, J=63Hz), 6.8-7.1 (2H, m), 8.37 (1H,

s)

ボン酸エチル 16b

ニトロ体15b, 1.60gラネーニッケル3ml、エタノール1

50 20mlを混合し水素雰囲気下4.5時間還元した。触媒をセ

27

ライト濾過後、濾液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに付シクロロホルムで溶出した。目的物を含む画分を集めて溶媒を減圧留去し、620mgの標記の化合物の淡黄色結晶を得た。

融点;191-193°C

$[\alpha]_D -25.9^\circ$  (c=0.65, クロロホルム)

元素分析値 $C_4H_4F_4N_2O_3$ として

IR;  $\nu_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 3436, 1683, 1653, 1593, 1464,

1284

参考例24.5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 17a

エステル16a, 750mg濃塩酸10mlを混合して100°Cで2時間加熱攪拌した。反応液に水20mlを加え結晶を濾取し610mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点;297-300°C

\*

IR;  $\nu_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 3448, 3334, 1725, 1656, 1596,

1566, 1518

参考例25.5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 17b

エステル体16b, 588mg濃塩酸10mlを混合し100-110°Cで2時間加熱攪拌した。反応液に水20mlを加え結晶を濾取し514mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点;295-300°C

★

IR;  $\nu_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 3448, 3334, 1725, 1656, 1596,

1566, 1518

実施例7. (-)-5-アミノ-7-[3-(S)-アミノ-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 18a

トリフルオロ酢酸5mlを氷冷し、3-(S)-1-第三級ブトキシカルボニル-3-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン230mgを溶解した後室温で30分間攪拌した。反応液を減圧乾固して残留物をアセトニトリル25mlに溶解し、カルボン酸17a 160mgトリエチルアミン400mgを加え12時間加熱還流した。反応液を減圧乾固し残留物に1N塩酸を加えクロロホルムで洗った後、水層を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH12としクロロホルムで洗った。水層を塩酸でpH7.6としクロロホルムで抽出

☆した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、残留物をアンモニア水-エタノールで再結晶して128mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点;224-230°C

$[\alpha]_D -4.72^\circ$  (c=0.888, 0.1N水酸化ナトリウム水溶液)

元素分析値 $C_{24}H_{24}F_4N_6O_6$ として

計算値 C 53.40 H 4.48 N 14.65

分析値 C 53.28 H 4.08 N 14.54

$^1H-NMR$  (NaOD)  $\delta$  ppm: 1.47-1.58 (1H,m), 1.67-1.78 (2H,m), 2.07-2.11 (1H,m), 3.28-3.44 (1H,m), 3.48-3.52 (1H,m), 3.60-3.66 (1H,m), 3.71-3.78 (2H,m) 4.92 (1H,dm,J=72Hz), 8.18 (1H,s)

IR;  $\nu_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 3400, 1728, 1635, 1605, 1518,

1433, 1350, 1308

実施例8. (+)-5-アミノ-7-[3-(S)-アミノ-1-ピロリジニル]-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 18b

トリフルオロ酢酸5mlを氷冷し、3-(S)-1-第三級ブトキシカルボニル-3-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン230mgを溶解した後室温で30分間攪拌した。反応液を減圧乾固して残留物をアセトニ

28

\*計算値 C 52.33 H 3.51 N 8.14

分析値 C 52.16 H 3.54 N 8.08

$^1H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.39 (3H,t,J=7Hz), 1.4-1.8 (2H,m), 3.60-3.88 (1H,m), 4.38 (2H,q,J=7Hz), 4.87 (1H,dm,J=63Hz), 6.8-7.1 (2H,m), 8.38 (1H,s)

\*

\*元素分析値 $C_4H_4F_4N_2O_3$ として

計算値 C 49.38 H 2.55 N 8.86

分析値 C 49.43 H 2.91 N 8.84

$^1H-NMR$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.4-2.1 (2H,m), 3.9-4.2 (1H,m), 5.08 (1H,dm,J=65Hz), 7.72 (1H,s), 8.62 (1H,s)

※

IR;  $\nu_{\max}^{KBr} cm^{-1}$ : 3448, 3334, 1725, 1656, 1596,

1566, 1518

★元素分析値 $C_4H_4F_4N_2O_3$ として

計算値 C 49.38 H 2.55 N 8.86

分析値 C 49.41 H 2.81 N 8.88

$^1H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.4-2.1 (2H,m), 3.9-4.2 (1H,m), 5.08 (1H,dm,J=63Hz), 7.72 (1H,s), 8.62 (1H,s)

リル25mlに溶解し、カルボン酸17b、160mgトリエチルアミン400mgを加え12時間加熱還流した。反応液を減圧乾固し残留物に1N塩酸を加えクロロホルムで洗った後、水層を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH2としクロロホルムで洗った。水層を塩酸でpH7.6としクロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、残留物をアンモニア水-エタノールで再結晶して68mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点;214-217°C

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ : 3490, 1716, 1635, 1521, 1437,

1356, 1305

参考例26. 光学活性 7-アミノ-5-アザスピロ  
[2,4]ヘプタンの合成

1) 5-[ (1R)-フェニルエチル]-4,7-ジオキソ  
-5-アザスピロ [2,4]ヘプタン 19

アセト酢酸エチル、10.4gに1,2-ジブプロモエタン15g、炭酸カリウム23g、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 150mlを混合し室温で2日間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧乾固して残留物に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた淡黄色油状物を減圧蒸留して、沸点70~71°C/2~3mmHgの留分として1-アセチル-1-シクロプロパンカルボン酸エチル、7.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.30 (3H, t, J=7Hz), 1.48 (4H, s), 2.49 (3H, s), 4.24 (2H, q, J=7Hz)

この化合物、35.7gをエタノール200mlに溶解して臭素40gを室温で攪拌下に滴下した。室温で2時間攪拌した後、過剰の臭素と溶媒を減圧留去して1-ブプロモアセチル-1-シクロプロパンカルボン酸エチルを得た。これは精製することなくエタノール200mlに溶解し、氷冷攪拌下にR-(+)-1-フェニルエチルアミン33gとトリエチルアミン27gを同時に1時間にわたり滴下し、その後室温に戻し2日間攪拌を行った。不溶物を濾去した後エタノールを減圧留去し、残留物を酢酸エチル300mlに溶解し1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄して有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を200gのシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム~2%メタノール/クロロホルムで溶出し、標記の化合物19を無色結晶として得た。

融点;98-103°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.62 (3H, d, J=7.2Hz), 3.5 (1H, d, J=18Hz), 3.9 (1H, d, J=18Hz), 5.82 (1H, q, J=7.2Hz), 7.36 (5H, s)

2) 5-[ (1R)-フェニルエチル]-7-ハイドロキシ  
シミノ4-オキソ-5-アザスピロ [2,4]ヘプタン  
20

化合物19、3.35gにヒドロキシルアミン塩酸塩1.6g、

\*  $[\alpha]_D + 31.3^\circ = 0.268, 0.1\text{N}$ 水酸化ナトリウム水溶液)

元素分析値  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 52.18 H 4.64 N 14.32

分析値 C 52.22 H 4.93 N 14.23

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{NaOD}$ )  $\delta$  ppm: 1.48-1.58 (1H, m), 1.66-1.79 (2H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 3.29-3.32 (1H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 3.70-3.78 (2H, m) 4.92 (1H, dm, J=72Hz), 8.19 (1H, s)

\*

トリエチルアミン2.3g、エタノール80mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物にクロロホルムを加え、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより標記の化合物20、3.5gを無色結晶として得た。

融点;188-194°C

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.2-1.4 (2H, m), 1.53 (3H, d, J=7.2Hz, & 2H, m), 3.8 (1H, d, J=18Hz), 4.16 (1H, d, J=18Hz), 5.63 (1H, q, J=7.2Hz), 7.32 (5H, s)

3) 7-アミノ-4-オキソ-5-[ (1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ [2,4]ヘプタン 21a, 21b

化合物20、3.5gとラネーニッケル7.5mlをメタノール150mlに加え、室温で12時間接触還元を行なった。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、残留物を100gのシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5%メタノール/クロロホルムで溶出することにより、標記の化合物の21 (始めに溶出されるフラクション) および21aを無色油状物として各々1.0g、0.8g得た。

21b;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.8-1.4 (4H, m), 1.52 (3H, d, J=7Hz), 2.87 (1H, dd, J=10, 3Hz), 3.3-3.9 (2H, m), 4.27 (2H, br s), 5.42 (1H, q, J=7Hz), 7.29 (5H, s)

21a;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.6-1.3 (4H, m), 1.40 (2H, s), 1.53 (3H, d, J=7.2Hz), 2.99 (1H, dd, J=12.8, 7.2Hz), 3.15-3.45 (2H, m), 5.52 (1H, q, J=7.2Hz), 7.30 (5H, s)

40 4) 7-アミノ-4-オキソ-5-[ (1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ [2,4]ヘプタン 22a, 22b

無水テトラヒドロフラン50mlに化合物、21b、1.0gおよびリチウムアルミニウムハイドライド、500mgを加え17時間還流を行なった。冷後、反応液に水0.5ml、15%水酸化ナトリウム水溶液0.5ml、水1.5mlを順次加え、室温で更に30分攪拌した。不溶物を濾過後、テトラヒドロフランでよく洗浄し、濾液、洗液を合して乾燥した。溶媒を減圧留去後、淡黄色油状物の標記の化合物22b、940mgを得た。同様にして14a、800mgから標記の化合物22a、755mgを得た。

50

22b;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.2–0.8 (4H, m), 1.35 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.6–2.0 (2H, br m), 2.2–3.1 (4H, m), 3.24 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.5–3.9 (1H, m), 7.28 (5H, brs)

22a;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.3–0.9 (4H, m), 1.36 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.8–2.2 (2H, m), 2.2–3.2 (4H, m), 3.24 (1H, q,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.6–3.9 (1H, m), 7.28 (5H, brs)

5) 7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-5-[ (1R)-フェニルエチル]-5-アザスピロ [2,4]ヘプタン 23a, 23b

無水テトラヒドロフラン20ml中に化合物、22b、764mgおよびBoc-ONH<sub>2</sub> 3gを加え、室温で4時間攪拌を行なった。反応液に酢酸エチルを加え、1N水酸化ナトリウム水溶液で2回、水で1回洗浄後、10%クエン酸水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで1回洗浄後、15%水酸化ナトリウム水溶液を冷却下に加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで3回抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄して乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、20g、クロロホルム:メタノール=20:1、10:1で溶出)に付し、標記の化合物23b、690mgを得た。このものは放置後結晶化した。n-ヘキサンで洗浄した。標記の化合物23aも同様の方法で得た。

23b:無色結晶

融点:103–105°C

$[\alpha]_D^{25} -15.2^\circ$  ( $c=1.475$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.4–0.9 (4H, m), 1.36 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 2.42 (2H, AB,  $q$ ,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 2.79 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.24 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.6–4.0 (1H, m), 4.6–5.1 (1H, br d), 7.28 (5H, s)

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値:C 72.12, H 8.92, N 8.85

分析値:C 71.63, H 9.07, N 8.64

23a:無色結晶

融点:94–97°C

$[\alpha]_D^{25} +47.6^\circ$  ( $c=0.89$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.4–0.9 (4H, m), 1.33 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.40 (9H, s), 2.29 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 2.44 (1H, dd,  $J=10.8, 3.6\text{Hz}$ ), 2.77 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 2.88 (1H, dd,  $J=10.8, 5.3\text{Hz}$ ), 3.22 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.6–3.9 (1H, m), 4.7–5.2 (1H, br d), 7.27 (5H, s)

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ として

計算値:C 72.12, H 8.92, N 8.85

分析値:C 71.86, H 9.36, N 8.68

6) 7-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-5-アザスピロ [2,4]ヘプタン 24a, 24b

化合物23b、650mgと50%含水パラジウム-炭素500mgを30mlのエタノールに加えて4.2気圧で加温下に接触還元を行なった。6時間後、触媒を濾去して母液を減圧留

去し得られた油状残留物に酢酸エチルを加え10%クエン酸水溶液で2回抽出後、水層を15%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、次いでこれをクロロホルムで3回抽出し、クロロホルム層を水洗後乾燥した。溶媒を留去後、粗生成物の標記の化合物24bを440mg得た。同様にして化合物24aを得た。両者の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは完全に一致した。

24;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.4–1.0 (4H, m), 1.42 (9H, s), 2.71 (1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 2.92 (1H, dd,  $J=10.8, 3.6\text{Hz}$ ), 3.01 (1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 3.33 (1H, dd,  $J=10.8, 5.4\text{Hz}$ ), 3.5–3.9 (1H, m), 5.0–5.4 (1H, br d)

実施例10.7-(7-第三級ブトキシカルボニルアミノ)-5-アザスピロ [2,4]ヘプタン-5-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 25bb

(-) -8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸12b、160mg、アミン24b、150mg及びトリエチルアミン0.5mlをアセトニトリル0.6mlに溶かし、5時間加熱還流を行なった。冷後、析出した無色結晶を濾取して、母液を減圧留去し残渣をプレパラティブTLC(シリカゲル、展開溶媒:クロロホルム-メタノール=5:1)で精製した。先の結晶と合し標記の化合物25bbを255mg得た。

融点:213–218°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.6–1.0 (6H, m), 1.45 (9H, s), 7.99 (1H, d,  $J=13.1\text{Hz}$ ), 8.74, 8.78 (各々0.5H, s)

実施例11. (-)-7-(7-アミノ-5-アザスピロ [2,4]ヘプタン-5-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 26bb

実施例10で得たBoc体25bb、255mgに氷冷下でアニソール、0.5mlとトリフルオロ酢酸10mlを加えた後、室温に戻して30分攪拌を行った。溶媒を留去後、残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを11–12とする。このアルカリ水溶液をクロロホルムで2回洗浄した後、水層を濃塩酸及び10%クエン酸水溶液でpHを約7とし、クロロホルムで3回抽出後、抽出液を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた固体をエタノールと濃アンモニア水で再結晶を行い、標記の化合物を無色結晶として142mg得た。

融点:127–140°C (分解)

$[\alpha]_D^{25} -199.2^\circ$  ( $c=0.24$ , 1N NaOH)

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_2\text{Cl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 55.08 H 4.50 N 10.14

分析値 C 54.86 H 4.80 N 10.03

実施例12.化合物26abの合成

化合物12aと化合物24bとから実施例10と実施例11の方

法に準じて化合物26abを得た。

融点;123-128°C (分解)

$[\alpha]_D +21.5^\circ$  ( $c=0.195, 1N$  NaOH)

元素分析 $C_{11}H_{11}N_3O_3F_2Cl \cdot 1/2H_2O$ として

計算値 C 54.49 H 4.57 N 10.03

分析値 C 54.33 H 4.73 N 9.81

実施例13.化合物26baの合成

化合物12bと化合物24aとから実施例10と実施例11の方法に準じて化合物26baを得た。

融点;121-127°C (分解)

$[\alpha]_D -21.1^\circ$  ( $c=0.275, 1N$  NaOH)

元素分析 $C_{11}H_{11}N_3O_3F_2Cl \cdot 1/2H_2O$ として

計算値 C 54.49 H 4.57 N 10.03

分析値 C 54.77 H 4.43 N 9.86

実施例14.化合物26aaの合成

化合物12aと化合物24aとから実施例10と実施例11の方法に準じて化合物26aaを得た。

融点;126-145°C (分解)

$[\alpha]_D +186.6^\circ$  ( $c=0.228, 1N$  NaOH)

元素分析 $C_{11}H_{11}N_3O_3F_2Cl \cdot 3/4H_2O$ として

計算値 C 53.91 H 4.64 N 9.93

分析値 C 53.80 H 4.47 N 9.82

参考例27. (-)-エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 29a

エチル2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイルアセテート27、1.0g、オルトギ酸エチル3ml、無水酢酸6mlを混合し、120°Cで1時間加熱攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をジクロロメタン10mlに溶解した。

トリフルオロ酢酸10mlを氷冷し、(+)-シス-1-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン4a、750mgを溶解した後、室温で20分攪拌し減圧乾固した。残渣をジクロロメタン20mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン2.0gを加えさらに上記ジクロロメタン溶液を加え、室温で30分攪拌した。

反応液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲル50gのカラムに付してクロロホルムで溶出し、2-(2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル)-3-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)アクリル酸エチルエステル28a、1.29gを無色油状物として得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.06 (3H, t, J=7Hz), 1.1-1.6 (2H, m), 2.86-3.18 (1H, m), 4.05 (2H, q, J=7Hz), 4.78 (1H, dm, J=63Hz), 7.36 (1H, d, J=7Hz), 8.31 (1H, d, J=14Hz)

化合物28a、1.29gを無水ジオキサラン25mlに溶解し60%水素化ナトリウム300mgを加え1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に0.1規程塩酸を加え、析出する結晶を濾取し、水、エーテルで洗い、860mgの標記の化合物2

9aを無色結晶として得た。

融点;184-185°C

$[\alpha]_D -1.26^\circ$  ( $c=0.793$ , クロロホルム)

元素分析 $C_{11}H_{11}ClF_2N_3O_3$ として

計算値 C 51.16 H 3.37 N 8.52

分析値 C 51.12 H 3.26 N 8.52

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t, J=7Hz), 1.4-1.84 (2H, m), 3.50 (1H, m), 4.40 (2H, q, J=7Hz), 5.02 (1H, dm, J=65Hz), 8.43 (1H, d, J=7Hz), 8.66 (1H, s)

10 参考例28. (+)-エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 29b

エチル2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイルアセテート27、1.0g、オルトギ酸エチル3ml、無水酢酸6mlを混合し、120°Cで1.5時間加熱攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をジクロロメタン10mlに溶解した。

トリフルオロ酢酸10mlを氷冷し、(-)-シス-1-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロシクロプロパン4b、750mgを溶解した後、室温で20分攪拌し減圧乾固した。残渣をジクロロメタン30mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン2.0gを加えた後、上記ジクロロメタン溶液を加え、室温で30分攪拌した。

反応液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲル50gのカラムに付してクロロホルムにて溶出して2-(2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル)-3-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)アクリル酸エチルエステル28b、1.29gを無色油状物として得た。

30 化合物28b、1.29gを化合物28aと同様に反応し936mgの無色結晶の標記化合物29bを得た。

融点;183-185°C

$[\alpha]_D +1.12^\circ$  ( $c=1.07$ , クロロホルム)

元素分析 $C_{11}H_{11}ClF_2N_3O_3$ として

計算値 C 51.16 H 3.37 N 8.52

分析値 C 51.39 H 3.24 N 8.49

参考例29. (-)-7-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 30a

化合物29a、800mg、濃塩酸15mlを混合して100°Cで1.5時間加熱攪拌した。反応液に水を加え析出する結晶を濾取し、610mgの無色結晶の標記化合物を得た。

融点;215-219°C

$[\alpha]_D -20.65^\circ$  ( $c=0.910$ , クロロホルム)

参考例30. (+)-7-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 30b

50 化合物29b、870mg、濃塩酸20mlを混合して100°Cで2時

間加熱攪拌した。反応液に水を加え析出する結晶を濾取し、715mgの無色結晶の標記化合物を得た。

融点;218-220°C

$[\alpha]_D +22.34^\circ$  ( $c=0.555$ , クロロホルム)

実施例15.7- [4-(S)-アミノ-2-(S)-メチル-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 31a

4-(S)-アミノ-1-第3級ブトキシカルボニル-2-(S)-メチルピロリジン32 (Terry Ronsonら、J. Med. Chem., 31, 1598 (1988)), 300mgをトリフルオロ酢酸15mlに溶解し、室温で20分攪拌後減圧乾固した。残渣をアセトニトリル20mlに溶解し、化合物30a, 150mg, トリエチルアミン2mlを加え、30分間加熱還流した。反応液を減圧乾固し、残渣に塩酸を加え、クロロホルムで洗った。水層を水酸化ナトリウムでpH13としクロロホルムで洗った。水層をpH7.5としクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をアンモニア水-エタノールで再結晶し、150mgの標記化合物の無色結晶を得た。

融点;255-258°C

$[\alpha]_D -14.52^\circ$  ( $c=0.413$ , 0.1N NaOH)

元素分析値 $C_{24}H_{28}F_2N_4O_5 \cdot 1/4H_2O$ として

計算値 C 55.36 H 5.06 N 15.19

分析値 C 55.09 H 5.40 N 15.04

実施例16. (-)-7-[3-(R)-[1-(S)-アミノエチル]-1-ピロリジニル]-8-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 34b

(-)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸12b, 159mg, 3-(R)-[1-(S)-第3級ブトキシカルボニルアミノエチル]ピロリジン(特開昭61-311992号公報参照) 160mg, トリエチルアミン400mg, アセトニトリル20mlを混合し、12時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して10%クエン酸水溶液、水で洗った後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルで再結晶し、220mgの(-)-7-[3-(R)-[1-(S)-第3級ブトキシカルボニルアミノエチル]-1-ピロリジニル]-8-クロロ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸3bを得た。

融点;189-193°C

$[\alpha]_D -205^\circ$  ( $c=0.985$ , クロロホルム)

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClF_2N_4O_5$ として

計算値 C 56.31 H 5.51 N 8.21

分析値 C 56.16 H 5.48 N 8.21

化合物33b, 200mgをトリフルオロ酢酸10mlに溶解し30分間攪拌した。反応液を減圧乾固して残渣を1規程水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルムで洗った。水層を塩酸でpH7.4としてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をアンモニア水-エタノールで再結晶し、140mgの標記化合物34bを無色結晶として得た。

融点;204-207°C

$[\alpha]_D -160.0^\circ$  ( $c=0.605$ , 0.1N NaOH)

元素分析値 $C_{24}H_{28}ClF_2N_4O_5 \cdot H_2O$ として

計算値 C 53.09 H 5.38 N 9.77

分析値 C 53.20 H 5.17 N 9.66

参考例31.2- (3-アセトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)アクリル酸エチル 36b

3-アセトキシ-2,4,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチル(特開昭62-175485号) 35, 1.0g, オルトギ酸エチル6ml, 無水酢酸6mlを混合し、120°Cで3時間加熱攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をジクロロメタン10mlに溶解した。

(-)-シス-1-第3級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロシクロプロパン4b, 467mgをトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、20分攪拌した後減圧乾固した。残渣をジクロロメタン20mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン500mgのジクロロメタン溶液5mlを滴下後10分間攪拌した。これに上記ジクロロメタン溶液を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去して1.25gの標記化合物36bを得た。

参考例32. (-)-エチル 6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 37b

化合物36b, 1.25gをジオキササン40mlに溶解し、炭酸カリウム440mg, 水10mlを加え室温で19時間攪拌した。反応液を塩酸で中和し、減圧濃縮後クロロホルムで抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣を無水ジオキササン40mlに溶解し、60%水素化ナトリウム300mg, ヨウ化エチル1mlを加え室温で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出して水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルで再結晶し、235mgの無色結晶として標記化合物37bを得た。

融点;163-164°C

$[\alpha]_D -22.9^\circ$  ( $c=0.490$ , クロロホルム)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 1.40 (3H, t, J=7Hz), 1.3-1.8 (2H, m), 3.7-4.0 (1H, m), 4.10 (3H, d, J=2Hz), 4.38 (2H, q, J=7Hz), 4.85 (1H, dm, J=63Hz), 8.02 (1H, dd, J=9H

z, 8.5Hz), 8.55 (1H, s)

元素分析値  $C_{10}H_{11}F_3NO_4$  として

計算値 C 56.31 H 4.13 N 4.10

分析値 C 56.62 H 4.18 N 4.11

参考例33-1. (±)-シス-4-アミノ-1-ベンジル-3-メチル-2-オキソピロリジン 45

1-ベンジル-4-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸エチル42 (特開昭62-4284号)、5.13 g、50%エタノール40ml、水酸化ナトリウム2gを混合して室温で42時間攪拌した。反応液に水100mlを加えクロロホルムで洗浄し、水層を塩酸で中和して酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去して3.40gの(±)-1-ベンジル-5-オキソ-4-メチル-3-ピロリジンカルボン酸43を無色結晶として得た。

化合物43、3.40g、ジフェニルフォスフォリルアジド4.45g、トリエチルアミン1.9g、第3級ブチルアルコール50mlを混合して12時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。10%クエン酸水溶液、2%水酸化ナトリウム水溶液、水で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムに付し、クロロホルム-メタノール(97.5:2.5)の混合溶媒で溶出し、1.76gの(±)-シス-1-ベンジル-4-第3級ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-2-オキソピロリジン44を無色油状物として得た。

化合物44、1.76gをトリフルオロ酢酸15mlに溶解し1時間後減圧濃縮した。残渣に水100mlを加えベンゼンで洗い、水層を水酸化ナトリウムでpH12とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、標記の化合物45を無色油状として得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 1.25 (3H, d, J=7Hz), 1.44 (2H, s), 2.16 (1H, dt, J=7Hz), 2.83 (1H, dd, J=6.7Hz, 8Hz), 3.14 (1H, m), 3.38 (1H, dd, J=6.7Hz, 8Hz), 4.48 (2H, s), 7.28 (5H, s)

参考例33-2. シス-4-アミノ-1-ベンジル-3-メチル-2-オキソピロリジン45の光学分割

化合物45、4.17g、ピリジン3.3mlをジクロロメタン40mlに溶解し、(S)-N-p-トルエンシルホニルプロリン酸クロリド、7.7gのジクロロメタン溶液50mlを滴下後4時間攪拌した。

反応液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチルで溶出して異性体を分離した。それぞれを酢酸エチルで再結晶してシス-1-ベンジル-3-メチル-4-[(S)-N-p-トルエンシルホニルプロリンアミノ]-2-オキソピロリジン46a、3.3g、及び46b、3.6gを得た。

46a Rf (シリカゲルTLC, 展開溶媒 酢酸エチル): 0.69 融点; 162°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -87.3° (c=0.735, クロロホルム)

46b Rf (シリカゲルTLC, 展開溶媒 酢酸エチル): 0.61

融点; 175-177°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -148.6° (c=0.665, クロロホルム)

参考例33-3 (+)-シス-1-ベンジル-3-第3級ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン 47 a

化合物46a、3.23g、濃塩酸50mlを混合し5時間加熱還流した後減圧濃縮した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、無色油状物の化合物45 a、1.48gを得た。

これをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、水素化リチウムアルミニウム2.0gとテトラヒドロフラン50mlの懸濁液に滴下後24時間加熱還流した。反応液に氷冷下で水10mlを滴下し、30分間攪拌後不溶物を濾去した。濾液にBoc-ON、1.92gを加え24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残渣をクロロホルムで抽出し、5%水酸化ナトリウム水溶液、水で洗い無水硫酸ナトリウム乾燥後溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムに付し、クロロホルムとメタノール(1:0~9:1)の混合溶媒で溶出し、1.76gの結晶を得た。これにn-ヘキサンを加え攪拌するとd1体が結晶として析出した。結晶を濾去し、濾液を濃縮した。この操作をさらに2回くり返すと結晶部分よりd1体100mg、母液より光学活性体の標記化合物47a、1.61gが得られた。

融点; 48-52°C

$[\alpha]_D^{25}$ : +27.2° (c=2.33, クロロホルム)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 1.07 (3H, d, J=7Hz), 1.43 (9H, s), 1.78-2.02 (2H, m), 2.62 (2H, d, J=5Hz), 2.84-3.10 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.5-3.8 (1H, m), 4.8-5.2 (1H, broad), 7.23 (5H, s)

参考例33-4. (-)-シス-1-ベンジル-3-第3級ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン 47 b

化合物46b、3.52gより化合物47aの合成と同様にして1.72gの標記化合物47bを得た。

融点; 57-61°C

$[\alpha]_D^{25}$ : -31.21°

参考例33-5. シス-3-第3級ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン 39a、39b

化合物47a、1.61g、5%Pd-C 1.5g、エタノール80mlを混合し、赤外線ランプで照射して加温しながら加圧(4気圧)水素雰囲気下で5時間還元した。触媒を濾去し、濾液を濃縮して、1.09gの粗製の化合物39aを無色油状物として得た。放置すると炭酸塩として固化するが精製せず使用した。化合物47b、1.70gより化合物39aと同様にして1.1gの無色油状物39bを得た。

参考例34.2- (2,4,5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイル)-3-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)アクリル酸エチル 50b

2,4,5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイル酢酸エチル49(特開昭62-215572号、2,4,5-トリフルオロ-3-メチル安息香酸48から調製)710mg、オルトギ酸エチル6ml、無水酢酸6mlを混合し、120°Cで2時間加熱攪拌した後減圧乾固し残渣をジクロロメタン10mlに溶解した。

(-) -シス-1-第3級ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロシクロプロパン4b、580mgをトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、30分間攪拌後減圧乾固した。残渣をジクロロメタン20mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン700mgを加え10分間攪拌後、上記ジクロロメタン溶液を加え、一晚放置した。反応液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し残渣をn-ヘキサンで結晶化し787mgの標記の化合物50bを淡黄色結晶として得た。参考例35. (-) -エチル 6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 51b

化合物50b、600mgを無水ジオキサン20mlに溶解し、60%水素化ナトリウム100mgをn-ヘキサンで洗った後少量の無水ジオキサンに懸濁して加えた。反応液を室温で1時間攪拌した後、10%クエン酸水溶液10mlを加え減圧濃縮した。析出した結晶を濾取し、水、少量のエタノール、エーテルの順で洗い、480mgの標記の化合物を無色結晶として得た。

融点;230-231°C

$[\alpha]_D^{20} = -80.0^\circ$  (c=0.350, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.40 (3H, t, J=7Hz), 1.1-1.7 (2H, m) 2.71 (3H, d, J=3.3Hz), 3.77-3.98 (1H, m) 4.38 (2H, q, J=7Hz), 4.85 (2H, dm, J=64Hz), 8.12 (1H, dd, J=10Hz), 8.54 (1H, d, J=3Hz)

参考例36. (-) -6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 52b

エステル体51b、480mg、濃塩酸10mlを混合し、120°Cで75分間加熱攪拌した。冷後析出した結晶を濾取し、水、エタノールで洗い380mgの標記化合物の無色結晶を得た。

融点;204°C

$[\alpha]_D^{20} = -60.0^\circ$  (c=0.100, クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.3-1.9 (2H, m) 2.80 (3H, d, J=5.8Hz), 4.1-4.4 (1H, m) 4.15 (1H, dm, J=65Hz), 8.17 (1H, dd, J=16Hz), 8.82 (1H, d, J=4Hz) 14.2 (1H, s)

実施例17. (-) -7-[3-(R)-[1-(S)-アミノエチル]-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸塩酸塩 54b

化合物52b、198mg、3-(R)-[1-(S)-第3

級ブトキシカルボニルアミノエチル]ピロリジン350mg、ジメチルスルホキシド5ml、トリエチルアミン1.5gを加え、110-120°Cで5時間加熱攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をクロロホルムに溶解して10%クエン酸水溶液、水で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。

残渣をプレパラティブTLCに付し、クロロホルム-メタノール(95:5)の混合溶媒で展開して精製し110mgの7-[3-(R)-[1-(S)-第3級ブトキシカルボニルアミノエチル]ピロリジニル]-6-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸53bを淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 1.24 (3H, d, J=7Hz), 1.45 (9H, s), 1.2-1.9 (2H, m) 2.52 (3H, s), 1.9-2.7 (3, m) 3.2-4.2 (6, m) 4.73 (1H, d, J=8Hz), 4.98 (1H, dm, J=65Hz), 7.77 (1H, d, J=13Hz), 8.70 (1H, d, J=3.5Hz)

化合物53b、110mgに濃塩酸5mlを加え、室温で10分間攪拌後減圧乾固した。残渣をエタノール-エーテルで再結晶し62mgの標記化合物54bを黄色結晶として得た。

融点;149-153°C

$[\alpha]_D^{20} = -34.4^\circ$  (c=0.168, 1N HCl)

実施例18. 5-アミノ-7-(7-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-マジヒドロキノリン-3-カルボン酸 56bb

(-) -5-アミノ-6,7,8-トリフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸17b、100mg、7-第3級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン24b、100mg、トリエチルアミン300mg、アセトニトリル20mlを混合し、23時間加熱還流した。

反応液を減圧乾固し、残渣をクロロホルム100mlに溶解し、10%クエン酸水溶液、水で洗った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。残渣をアセトニトリルより再結晶し、120mgの黄色針状晶の5-アミノ-7-[7-第3級ブトキシカルボニルアミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル]-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸55bを得た。

融点;250-253°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ : 0.6-0.8 (2H, m) 0.8-1.0 (2H, m) 1.45 (9H, s) 1.3-1.8 (2H, m) 3.2-3.4 (1H, m) 3.6-3.9 (3H, m) 3.9-4.3 (2H, m) 4.85 (1H, dm, J=66Hz), 4.7-5.0 (1H, broad) 8.51 (1H, s)

化合物55bb、120mgをトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、30分間攪拌後減圧乾固した。残渣を塩酸に溶解しクロロホルムで洗った。水層をpH7.4としクロロホルムで抽出

41

し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残渣をアンモニア水とエタノールより再結晶し、65mgの標記化合物の黄色結晶を得た。

融点;213-227°C

$[\alpha]_D^{25} -96.7$  ( $c=0.120$ , DMF)

実施例18.7-[4-(S)-アミノ-2-(S)-メチル-1-ピロリジニル]-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 31b

4-(S)-アミノ-1-第3級ブトキシカルボニル-2-(S)-メチルピロリジン、300mgをトリフルオロ酢酸、15mlに溶解し室温で20分攪拌した後溶媒を減圧留去した。残渣に無水アセトニトリル、20ml及び化合物30b、150mg、トリエチルアミン、2mlを順次加えた後15分加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に1N塩酸を加えて酸性とし、水層をクロロホルムで洗浄した。次に水層を1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、再び水層をクロロホルムで洗浄した。水層を1N塩酸でpH7としてクロロホルムで抽出した。抽出液を乾燥して、溶媒を留去し残渣をアンモニア水-エタノールで再結晶して標記の化合物130mgを得た。

融点;247-255°C (分解)

$[\alpha]_D^{25} +120$  ( $c=0.950$ , 1N NaOH)

元素分析値  $C_{24}H_{28}F_2N_4O_5 \cdot 1/4H_2O$  として

計算値 C 55.36 H 5.06 N 15.19

分析値 C 55.50 H 5.25 N 14.97

実施例20.5-アミノ-6,8-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-7-ビベラジニル-4-オキソ-3-カルボン酸 57b

化合物17b、75mg、無水ビベラジン、45mg、アセトニトリル、5mlを混合して2時間加熱還流した。反応液を減圧乾固して残渣をエタノールで再結晶して72mgの黄色結晶の標記化合物を得た。

融点;230-239°C

$[\alpha]_D^{25} +8.00$  ( $c=0.225$ , 1N NaOH)

参考例37.6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル)-8-メトキシ-1,4-ジヒドロ-3-カルボン酸  $BF_3$  キレート 38b

エステル体37b、230mg、42%ホウフ化水素酸、5mlを混合し、110°Cで2時間加熱攪拌した。冷後結晶を濾取して水洗し、210mgの無色の標記の化合物を得た。

融点;261-271°C

この化合物38bと化合物39bとを反応させると7-(シス-3-アミノ-4-メチルピロリジニル)-6-フルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸40bbを得ることができる他、38bと化合物24bとを反応させれば7-(7-アミノ-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリ

42

ン-3-カルボン酸41bbを得ることができる。

参考例38.エチル 8-アセトキシ-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 58b

化合物36b、820mgを無水ジオキサン、20mlに溶解し60%水素化ナトリウム、170mgを加え22.5時間攪拌した。反応液を1N塩酸200mlに注加してクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲル40gのカラムクロマトグラフィーにてメタノール含有クロロホルム(0-10%)で溶出して精製し、315mgの無色の標記化合物の結晶を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 1.39 (3H, t, J=7Hz), 1.4-1.9 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.56-3.78 (1H, m), 4.46 (2H, q, J=7Hz), 4.88 (1H, dm, J=61Hz), 8.21 (1H, dd, J=10 & 8.6Hz) 8.51 (1H, d, J=1.7Hz)

参考例39.エチル 6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-8-ヒドロキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート 59b

8-アセトキシ体58b、315mgをテトラヒドロフラン25mlに溶解し、炭酸カリウム120mgを水5mlに溶解した水溶液を加え、室温で13時間攪拌した。さらに先と同じ炭酸カリウム水溶液を加えて7時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し残渣に1N塩酸を加えて結晶を濾取して水洗し、220mgの標記化合物の黄色結晶を得た。

参考例40.(+)-8-エトキシ-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 60b

8-ヒドロキシ体59b、210mgをジメチルホルムアミド5mlに溶解し60%水素化ナトリウム30mgを加え室温で5分間の攪拌した後、ヨウ化エチル1mlを加えて同温度で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去して残渣に濃塩酸5mlを加え110°Cで2時間加熱攪拌した。

反応液に水15mlを加えて氷冷し、析出した結晶を濾取して水、エーテルで洗浄し170mgの標記化合物の無色結晶を得た。

融点;184-186°C

$[\alpha]_D^{25} +1.96$  ( $c=0.305$ , クロロホルム)

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ : 1.49 (3H, t, J=7Hz), 1.6-1.9 (2H, m), 3.9-4.2 (2H, m), 4.4 (2H, dt, J=1.3 & 7Hz), 4.85 (1H, dm, J=62Hz), 8.023 (1H, dd, J=9.6 & 8.4Hz), 14.3 (1H, s)

参考例41.8-エトキシ-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸  $BF_3$  キレート 61b

カルボン酸60b、100mgをジエチルエーテル20mlに懸濁して三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体0.5mlを加え

50

室温で2.5時間攪拌した。結晶を濾取してエーテルで洗浄し、標記化合物を無色粉末で160mgを得た。

融点;238-241°C

実施例21.7- (3,4-シス-3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)-8-エトキシ-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 62bb

キレート化合物61b, 152mg, シス-3-第三ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピロリジン, 39b, 120mg, トリエチルアミン, 200mg, ジメチルスルホキシド, 5mlを混合して室温で2日間攪拌した。反応液を減圧乾固して残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を10%クエン酸水溶液、水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。

残渣をメタノール25mlに溶解し2時間加熱還流した。反応液を減圧乾固し残渣にトリフルオロ酢酸5mlを加え室温で10分攪拌した後減圧乾固した。残渣に水10mlを加え濃塩酸を加えて残渣を溶解しクロロホルムで洗浄した。氷冷下で水層に50%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH13としてクロロホルムで洗浄した。水層を塩酸でpH7.3としてクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し残渣をエタノールで2回再結晶し59mgの標記の化合物の無色結晶を得た。

融点:162-168°C

$[\alpha]_D^{25} +158.51^\circ$  (c=0.188, 1N NaOH)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (3H, d, J=6.7Hz), 1.31 (3H, t, J=7Hz), 1.2-1.9 (2H, m), 1.9-2.2 (1H, m), 3.0-3.3 (1H, m), 3.3-4.1 (7H, m), 4.82 (1H, dm, J=65Hz), 7.74 (1H, d, J=13Hz), 8.72 (1H, s)

参考例42. (-)-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸  $\text{B F}_3$  キレート 63b

(-)-6,7-ジフルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-8-メチル-4-オキ

ソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸52b, 340mgをジエチルエーテル、20mlに懸濁し三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体0.5mlを加え室温で14.5時間攪拌した。

結晶を濾取してエーテルで洗浄し322mgの標記化合物の無色結晶を得た。

融点;249-256°C

$[\alpha]_D^{25} -3.41^\circ$  (c=0.410, アセトン)

実施例22.7- (7-アミノ-5-アザスピロ[2,3]ヘプタン-5-イル)-6-フルオロ-1-(1,2-シス-2-フルオロ-1-シクロプロピル)-8-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 65bb

キレート化合物63b, 300mg, アミノ化合物24b, 287mg, トリエチルアミン150mg, ジメチルスルホキシド5mlを混合し室温で10日間攪拌した。反応液をクロロホルム100mlに溶解し、10%クエン酸水溶液、水で洗浄した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。

20 残渣をシリカゲル100gのカラムクロマトグラフィーにて2%メタノール含有クロロホルムで溶出して精製し、137mgの淡黄色結晶を得た。

この結晶にメタノール25mlを加え2時間加熱還流した後、溶媒を減圧乾固した。残渣にトリフルオロ酢酸5mlを加え、室温で10分攪拌後減圧乾固した。

残渣に水10mlを加え濃塩酸を加えて残渣を溶解しクロロホルムで洗浄した。氷冷下で水層に50%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH13としてクロロホルムで洗浄した。水層を塩酸でpH7.3としてクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し残渣をエタノールで再結晶し57mgの淡黄色結晶を得た。これをエタノール-アンモニア水にて再結晶し標記の化合物の無色結晶の44mgを得た。

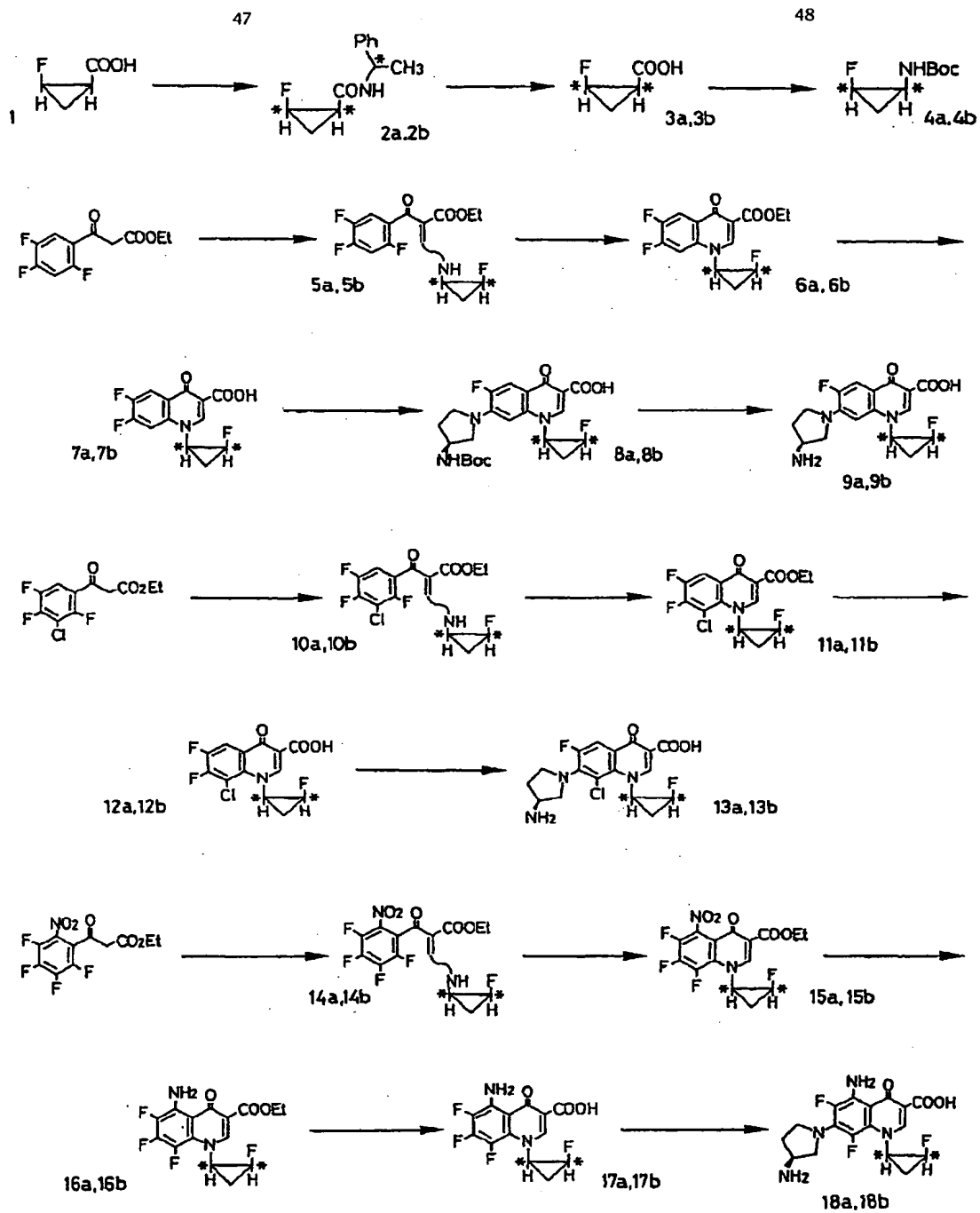
融点;137-142°C

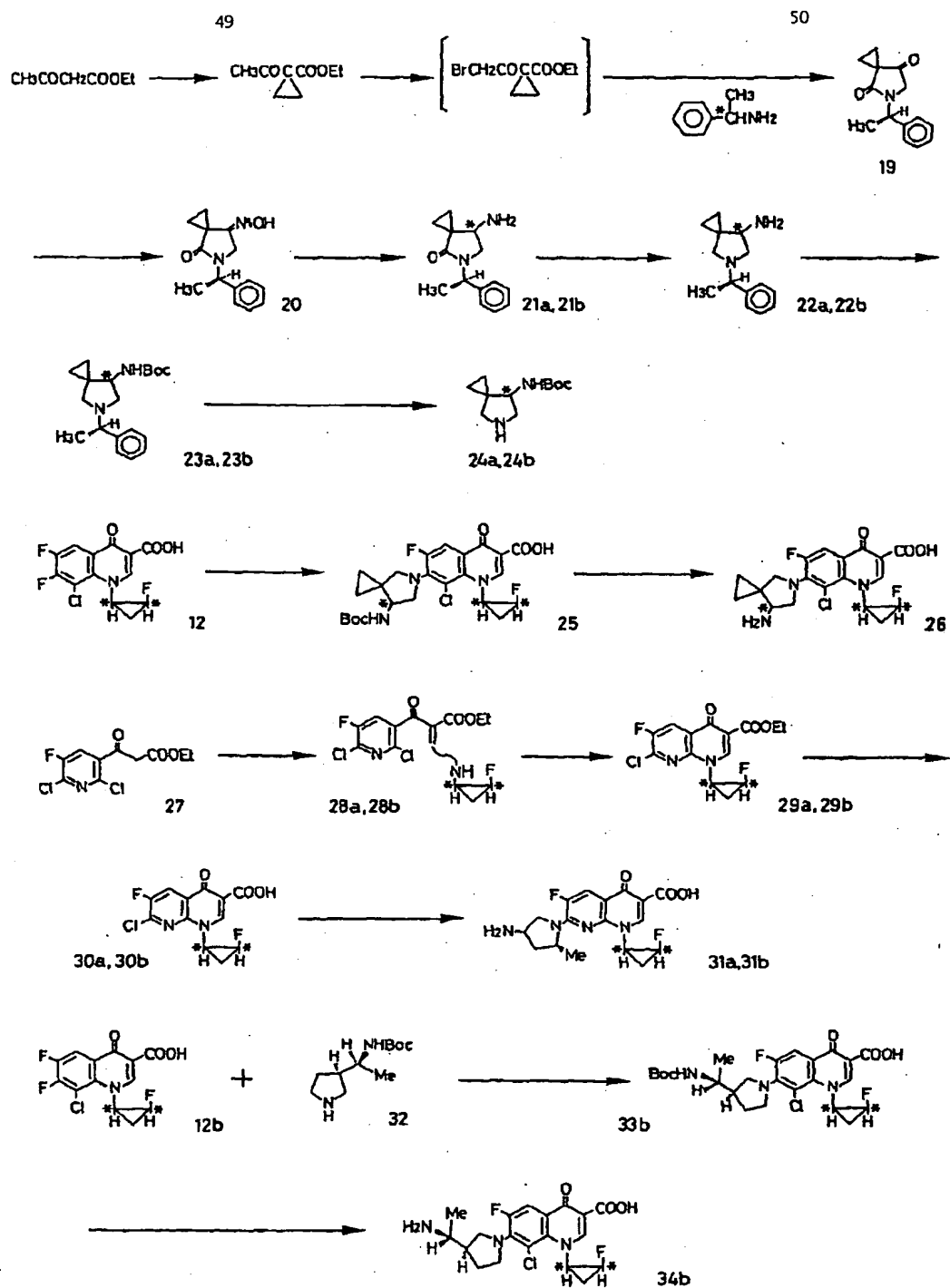
以上の実施例及び参考例に係わる反応式を抗菌活性の表の次に示した。

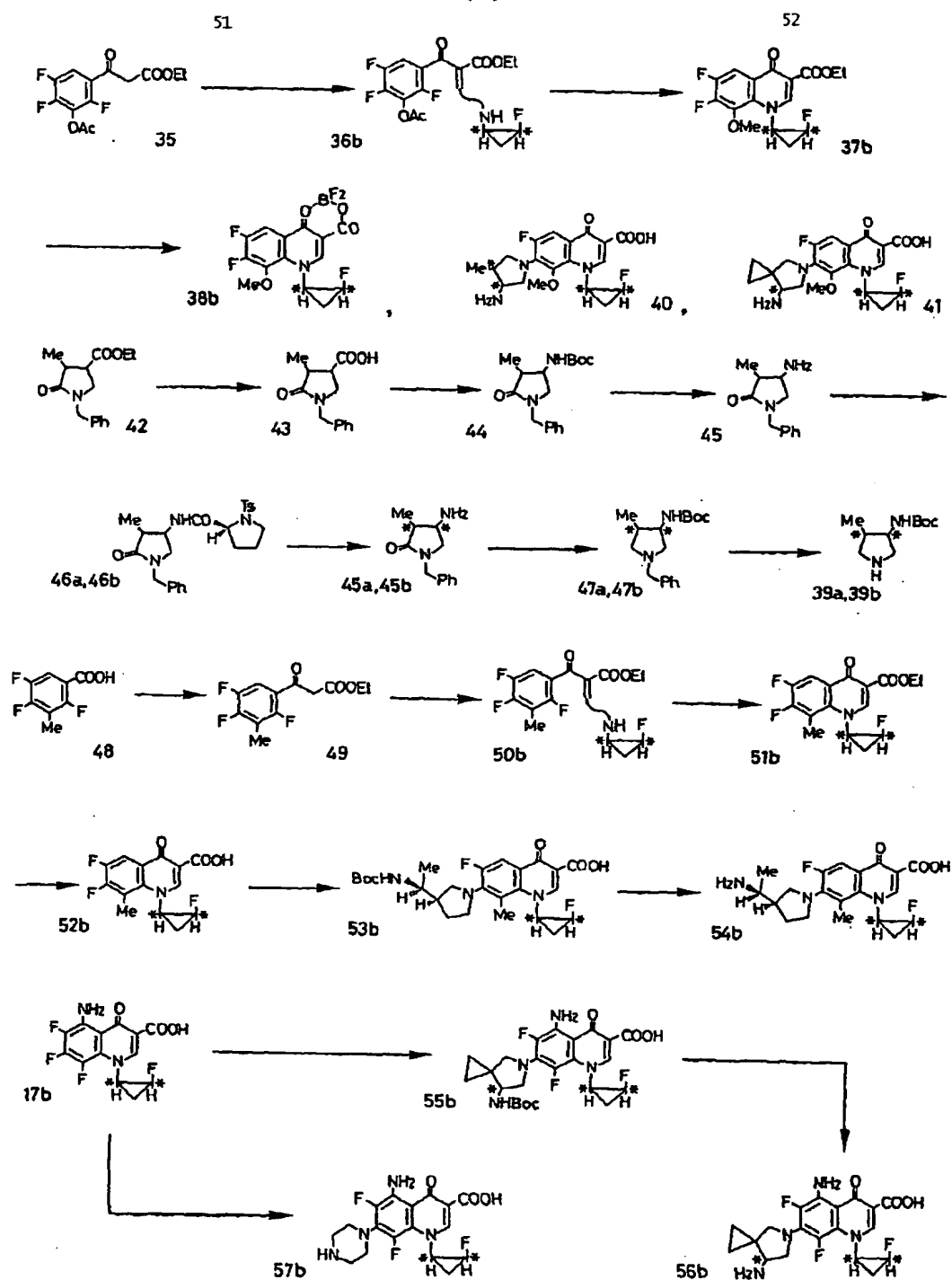
表1-1. 抗菌活性(MIC,  $\mu\text{g/ml}$ )

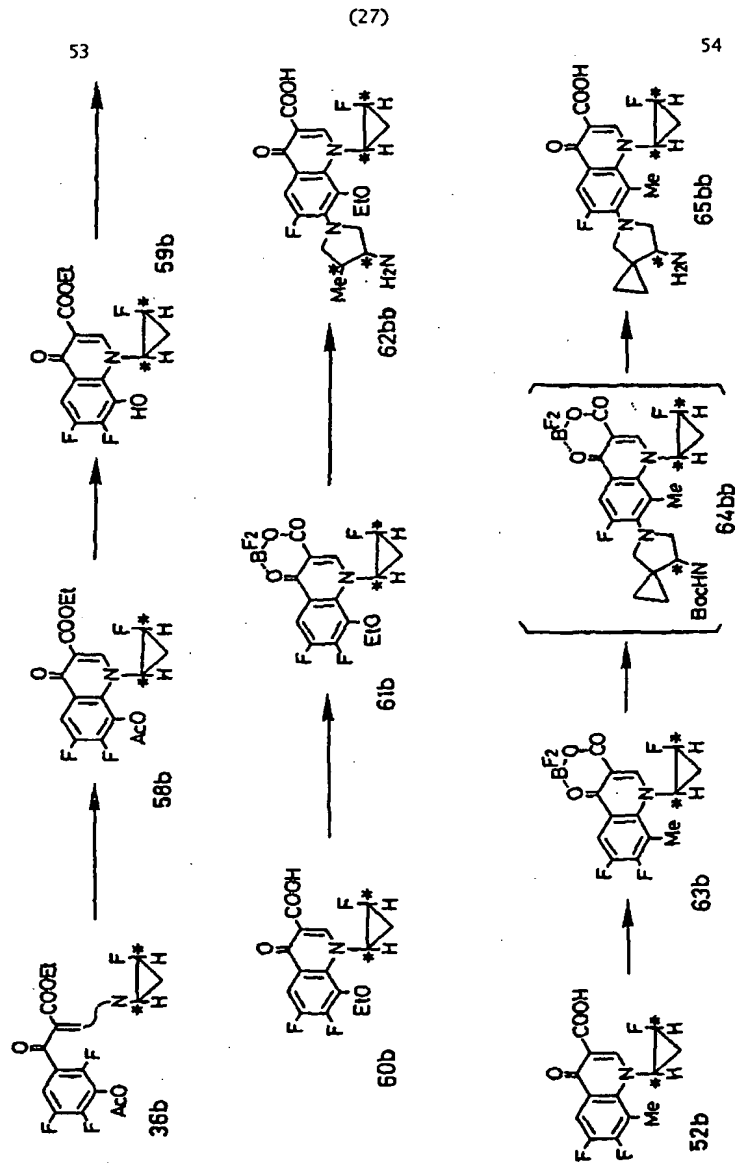
菌\化合物	9a	9b	13a	13b	18a	18b	26bb	26aa	26ba
E. コリ, NIHJ	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Pr. ブルガリス, 08601	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ser. マルセッセンス, 10100	0.20	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.10	<0.1
Ps. エルギノーザ, 32104	0.39	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.39	0.20
Ps. エルギノーザ, 32121	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.10	0.10
S. アウレウス, 209 P	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
S. エピデルミディス, 56500	0.39	0.39	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.20	0.20
Str. フェカリス, ATCC 19433	1.57	0.79	0.20	0.20	0.20	0.10	0.20	0.39	0.39

菌\化合物	26ab	31a	31b	34b	54b	56b	62bb	65bb
E. コリ, NIHJ	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Pr. ブルガリス, 08601	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ser. マルセッセンス, 10100	<0.1	0.20	0.10	<0.1	0.10	<0.1	0.20	<0.1
Ps. エルギノーザ, 32104	0.20	0.20	0.20	0.10	0.20	<0.1	0.78	0.1
Ps. エルギノーザ, 32121	<0.1	0.20	0.10	<0.1	0.10	<0.1	0.39	<0.1
S. アウレウス, 209 P	<0.1	0.10	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
S. エピデルミディス, 56500	0.10	0.20	0.20	<0.1	<0.1	<0.1	0.20	<0.1
Str. フェカリス, ATCC 19433	0.20	0.78	0.39	<0.1	0.10	0.10	0.39	0.20









フロントページの続き

- (56)参考文献 特開 昭61-225181 (J P, A)  
 特開 昭62-12760 (J P, A)  
 特開 昭62-277362 (J P, A)  
 特開 昭60-89480 (J P, A)  
 特開 昭62-234082 (J P, A)  
 特開 昭60-214773 (J P, A)

## 【正誤表】

## 【特許番号】

第2504389  
第2517759  
第2531998  
第2596576  
第2614513  
第2615175  
第2630382  
第2649054  
第2714597  
第2804918  
第2807209  
第2844078  
第2886686  
第2913026  
第2913033  
第2913704  
第2914405  
第2922493  
第2923282  
第2923489  
第2926971  
第2928123  
第2928820  
第2936309  
第2939239  
第2940302  
第2942435  
第2942726  
第2942817  
第2947505  
第2957826  
第2957912  
第2959911  
第2965543  
第2965544  
第2965799  
第2967532  
第2967945  
第2968454  
第2971204  
第2971293  
第2972492  
第2972903  
第2975593  
第2976966  
第2977038  
第2979722  
第2980829

第2981718  
第2983015  
第2984809  
第2986099  
第2987029  
第2988281  
第2988933  
第2989347  
第2989667  
第2989674  
第2990614  
第2990628  
第2992635  
第2997380号(P2997380)  
第2997539号(P2997539)  
第2997542号(P2997542)  
第3000207号(P3000207)  
第3001058号(P3001058)  
第3002113号(P3002113)  
第3002510号(P3002510)  
第3003006号(P3003006)  
第3003051号(P3003051)  
第3003941号(P3003941)  
第3003976号(P3003976)  
第3003989号(P3003989)  
第3004282号(P3004282)  
第3004667号(P3004667)  
第3004826号(P3004826)  
第3005291号(P3005291)  
第3005464号(P3005464)  
第3005943号(P3005943)  
第3006715号(P3006715)  
第3007310号(P3007310)  
第3008356号(P3008356)  
第3008985号(P3008985)  
第3009178号(P3009178)  
第3010222号(P3010222)  
第3011458号(P3011458)  
第3011472号(P3011472)  
第3011768号(P3011768)  
第3011881号(P3011881)  
第3012493号(P3012493)  
第3012798号(P3012798)  
第3014081号(P3014081)  
第3014145号(P3014145)  
第3014194号(P3014194)  
第3014451号(P3014451)  
第3016437号(P3016437)  
第3016483号(P3016483)  
第3016791号(P3016791)

第3017535号(P3017535)  
第3017803号(P3017803)  
第3018148号(P3018148)  
第3019468号(P3019468)  
第3020070号(P3020070)  
第3020272号(P3020272)  
第3020539号(P3020539)  
第3020979号(P3020979)  
第3023366号(P3023366)  
第3023684号(P3023684)  
第3024998号(P3024998)  
第3025003号(P3025003)  
第3025026号(P3025026)  
第3026330号(P3026330)  
第3026346号(P3026346)  
第3026549号(P3026549)  
第2894666  
第2931814  
第2995213  
第2999228号(P2999228)  
第3007897号(P3007897)  
第3007938号(P3007938)  
第3007939号(P3007939)  
第3009155号(P3009155)  
第3011274号(P3011274)  
第3014010号(P3014010)

## 正 誤 表

(平成12年6月12日(2000.6.12)発行)

特 許 番 号	分 類	識別 記号	箇所	誤	正
2504359	E05B 29/10		特許権者名 称 (目次とも)	エー ファウ ファウ アー ーヴェルクシュベツィアール エアツォイグング フォン ツュリンダー ウント ジ ッヒャーハイツシュレツセル ン ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツ ング ウント コ	エー ファウ ファウ アー ーヴェルクシュベツィアール エアツォイグング フォン ツュリンダー ウント ジ ッヒャーハイツシュレツセル ン ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツ ング ウント コンパニー コマンディートゲゼルシャフ ト
2517759	G01P 3/48		特許権者名 称 (目次とも)	コビテル工業株式会社	ユビテル工業株式会社
2531998	H04N 5/262		特許権者名 称 (目次とも)	ゼ・グラス・バレー・ブルー ブ・インコーポレイテッド	ゼ・グラス・バレー・グルー ブ・インコーポレイテッド
2596576	B23K 9/12	3 3 1	特許権者名 称 (目次とも)	株式会社アマダ	株式会社アマダ
2614513	C08G 73/14	N T J	特許権者名 称 (目次とも)	株式会社巴川製紙所	株式会社巴川製紙所
2615175	C12M 1/26		特許権者住 所	スウェーデン国、エスー413 16・ゲーテボリイ、バツチュ ガータン・4・ペー	スウェーデン国、エスー414 76・ゲーテボリイ、スキート テスクーグスガータン・6
2630382	B65H 7/12		特許権者住 所	ドイツ連邦共和国 70 ミュ ンヘン D-8000 オイケン ストラッセ 12	ドイツ連邦共和国 D- 81369 ミュンヘン オイケン ストラッセ 12
2649054	C03C 14/00		特許権者住 所	大阪府大阪市中央区久太郎三 丁目6番8号	大阪府大阪市中央区久太郎町 三丁目6番8号
2714597	C07D 215/56		第2欄11行	X <sup>1</sup> 及びY <sup>2</sup> は	X <sup>1</sup> 及びX <sup>2</sup> は

特 許 番 号	分 類	識別 記号	箇所	誤	正
2804918	C12N 15/09	ZNA	特許権者住 所	アメリカ合衆国、インディア ナ 46250-0457、インディ アナポリス、ビー、オー、ボ ックス 50457、ヘイグ ロ ード 9115	アメリカ合衆国、インディア ナ州 46250、インディアナ ポリス、ハグー ロード 9115
2807209	C12N 1/21		特許権者住 所	アメリカ合衆国、インディア ナ 46250-0457、インディ アナポリス、ビー、オー、ボ ックス 50457、ヘイグ ロ ード 9115	アメリカ合衆国、インディア ナ州 46250、インディアナ ポリス、ハグー ロード 9115
2844078	E04H 9/02	331	特許権者住 所	大阪府大阪市中央区本町1丁 118番12号	大阪府大阪市浪速区桜川4丁 目4番26号
2886686	A61F 13/58		第3欄10行	3個のブロックが	3個のブロックの
2913026	C07K 16/18		審査官	本間 夏子	小暮 道明
2913033	C07H 15/06		審査官	本間 夏子	小暮 道明
2913704	H04N 9/79		発明の名称 (目次とも)	カメラ一体型ビデオレコーダ	ビデオカメラ装置
2914405	C12P 17/18		審査官	本間 夏子	小暮 道明
2922493	A23B 4/06	501	審査官	本間 夏子	小暮 道明
2923282	A23B 4/02		審査官	本間 夏子	小暮 道明
2923489	H01L 21/82		特許権者住 所	台湾新竹工業科学園區新竹市 力行二路3號	台湾新竹科学工業園區新竹市 力行二路3號
2926971	H01C 7/02		発明の名称 (目次とも)	チップ型半導体部品	チップ型半導体部品の製造方 法
2928123	A23B 4/00		審査官	本間 夏子	小暮 道明
2928820	A23B 5/00		審査官	本間 夏子	小暮 道明
2936309	A23B 4/06	501	審査官	本間 夏子	新見 浩一
2939239	A23B 4/07		審査官	本間 夏子	新見 浩一

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

特 許 番 号	分 類	識別 記号	箇所	概	正
2940302	A23B 4/02	ZNA	審査官	本間 夏子	新見 浩一
2942435	A23B 4/03		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2942726	A23B 4/044		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2942817	C07K 14/50		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2947505	A23B 4/027		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2957826	A23B 4/027		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2957912	A23B 4/044		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2959911	C07K 9/00		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2965543	C12Q 1/68		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2965544	C12Q 1/68		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2965799	C12P 13/08		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2967532	C12P 17/02		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2967945	C07K 14/59		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2968454	A23B 4/02		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2971204	C07D 209/10		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2971293	C07K 14/315		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2972492	A23B 4/044		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2972903	C12P 21/00		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2975593	A23B 4/07		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2976966	C12P 17/18		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2977038	H04Q 7/32		特許権者住 所 (2人目)	東京都新宿区西新宿3丁目19 番2号	東京都千代田区大手町二丁目 3番1号

特許 番号	分類	識別 記号	箇所	原	正
2979722	C07K 14/435		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2980829	C12P 17/02		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2981718	A23B 4/02		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2983015	C12Q 1/26		発明の数	8	2
2984809	A23B 4/033		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2986099	A23L 1/32		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2987029	A23B 4/052		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2988281	C23C 4/10		第1欄11行 第2欄1行 第6欄33行 第6欄37行	B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub> B <sub>2</sub>
2988933	A61B 5/11		特許法第30 条第1項適 用の表示	情報処理学会シンポジウムシ リーズVol198, No.10 画像 の認識・理解シンポジウム (NIRU'98) 論文集▲11▼(平成 10年7月29日) 社団法人情報 処理学会発行第417-422頁に 発表	情報処理学会シンポジウムシ リーズVol.98, No.10 画像 の認識・理解シンポジウム (NIRU'98) 論文集▲11▼(平成 10年7月29日) 社団法人情報 処理学会発行第417-422頁に 発表
2989347	A23B 7/152		発明の名称 (目次とも)	青果物鮮度保持装置及び貯蔵 室簡易設置型青果物鮮度保持 ユニット	青果物鮮度保持装置
2989667	C07D 403/06		発明の名称 (目次とも)	5-HT▲下1▼▲下a▼拮 抗物質及び5-HT▲下2▼ 拮抗物質としてのベンゾイミ ダゾロン誘導体	5-HT▲下1▼▲下A▼拮 抗物質及び5-HT▲下2▼ 拮抗物質としてのベンゾイミ ダゾロン誘導体
2989674	C07D 487/06		審査官	本間 夏子	新見 浩一
2990614	B65D 51/24		発明者住所	アメリカ合衆国 コネチカッ ト州 06492、ウォーリント ン、ターンベリー アベニュー 27	アメリカ合衆国 コネチカッ ト州 06492、ウォーリント ン、ターンベリー アベニュー 27
2990628	C07K 5/10		審査官	本間 夏子	新見 浩一

特 許 番 号	分 類	識別 記号	箇所	誤	正
2992635	C12N 15/09	ZNA	審査官	本間 夏子	新見 浩一
2997380	B23H 7/06		優先権主張	P4222186.2 平成4年7月6日(1992.7.6) 99(99)	P4222186.2 平成4年7月6日(1992.7.6) ドイツ(DE)
2997539	C04B 38/00	304	特許権者住所	東京都新宿区西新宿1丁目26番2号	東京都新宿区西新宿七丁目5番25号
2997542	C04B 38/00	303	特許権者住所	東京都新宿区西新宿1丁目26番2号	東京都新宿区西新宿七丁目5番25号
3000207	G01R 27/02		特許権者識別番号 特許権者名称 (2人目) (目次とも)	591135451 株式会社鶴賀電機製作所	592092870 鶴賀電機株式会社
3001058	H04B 7/26		特許権者住所	東京都港区三田6丁目2番15号	東京都港区三田3丁目12番17号
3002113	C12P 21/00		審査官	本間 夏子	新見 浩一
3002510	H01Q 7/04		発明者住所 (1人目)	アメリカ合衆国 コネチカット州 06811 ダンバリー ジャネット ストリート 11	アメリカ合衆国 コネチカット州 06811 ダンバリー ジャネット ストリート 11 1-2
3003006	H04B 1/707		特許権者名称 (目次とも)	ノーザン・テレコム・リミテッド	ノーテル・ネットワークス・コーポレーション
3003051	H04L 12/28		特許権者名称 (目次とも)	ノーザン・テレコム・リミテッド	ノーテル・ネットワークス・コーポレーション
3003941	C07C 275/64		優先権主張 (1番目)	308,8911 平成1年2月9日(1989.2.9) 米国(US)	308,911 平成1年2月9日(1989.2.9) 米国(US)
3003976	C12N 15/02		優先権主張	114/93 平成5年12月9日(1993.12.9) カーボ・ヴェルデ(CV)	114/93 平成5年12月9日(1993.12.9) キューバ(CU)

特 許 番 号	分 類	識別 記号	箇所	異 議	正
3003989	C12N 5/06		審査官	本間 夏子	新見 浩一
3004282	G03G 9/08		発明の名称 (目次とも)	静電荷像現像用現像剤	静電荷像現像用現像剤
3004667	B29C 67/00		発明の名称 (目次とも)	CAD/CAM立体石版技法用データの 変換	3次元物体の形成方法
3004826	C12P 13/20		審査官	本間 夏子	新見 浩一
3005291	H04Q 7/22		特許権者住 所 (2人目)	アメリカ合衆国22709 ノー ス カロライナ州 リサーチ トライアングル パーク、 トライアングル ドライブ 1、ビー、オー、ボックス 13969	アメリカ合衆国 27709 ノー ースカロライナ州、リサーチ トライアングル パーク、 ビー、オー、ボックス 13969 トライアングル ドライブ 1
3005464	C12P 21/00		審査官	本間 夏子	新見 浩一
3005943	C07F 13/00		優先権主張	90200928.1 平成2年4月17日(1990.4.17) 欧州特許機構(E P)	90200928.1 平成2年4月17日(1990.4.17) ヨーロッパ特許庁(E P)
3006715	G11C 15/04	6 3 1	特許権者住 所	アメリカ合衆国、カリフォル ニア州、サニベイユ ビー ・オー、ボックス、3453、ト ンプソン・ブレイス、901	アメリカ合衆国、94088-3453 カリフォルニア州、サニ ベイユ、ビー・オー、ボック ス、3453、ワン・エイ・エム ・ディ・ブレイス(番地なし)
3007310	G06F 17/30		特許法第30 条第1項適 用の表示	脱落	特許法第30条第1項適用申請 有り 平成8年12月4日社団法人人 工知能学会発行の「第7回合 同研究会“A Iシンポジウム 96”資料(SI G-J-9602)」に 発表
3008356	A61B 6/03	3 2 0	発明者名称 (1人目) 発明者 (3人目)	ドミンク ジェイ、ホイシャ ー 脱落	ドミニク ジェイ、ホイシャ ー カール ジェイ、プラネット アメリカ合衆国 オハイオ州 44094、ウィロビー ヒル ズ、ドッズ ランディング 38725

特 番 号	分 類	識別 記号	備所	誤	正
3008985	C07D 309/30		特許権者名 称 (目次とも)	ハーバー ブランチ オーシ ャノグラフィック インステ ィテューション インコーポ レイテッド	ハーバー ブランチ オーシ ャノグラフィック インステ ィテューション インコーポ レイテッド
3009178	C07C 229/30		発明の名称 (目次とも)	2、6-ジアミノヘプタンニ 酸の新規な不飽和誘導体、そ れらの製造法及び薬剤として の使用	2、6-ジアミノヘプタンニ 酸の新規な不飽和誘導体
3010222	B04B 5/02		特許権者住 所	アメリカ合衆国 92634-3100 カリフォルニア州 フラト ン ハーバー プルバード 4300 エヌ	アメリカ合衆国 92834-3100 カリフォルニア州 フラト ン ハーバー プルバード 4300 エヌ
3011458	C07C 233/36		特許権者住 所	イタリア00144ローマ、ピア レ・シャケスベアレ47番	イタリア00144ローマ、ピア レ・シャケスベアレ47番
3011472	C12P 17/16		審査官	本間 夏子	新見 浩一
3011768	A61K 9/00		国際公開番 号	W093/17699	W093/17669
3011881	A23B 5/02		審査官	本間 夏子	新見 浩一
3012493	C12P 21/02		審査官	本間 夏子	新見 浩一
3012798	A23B 7/10		審査官	本間 夏子	新見 浩一
3014081	B60G 17/015		発明者 (2人目)	脱落	エイブラハム・エイチ・ガフ ェリー アメリカ合衆国ミシガン州 48307、ロチェスター・ヒル ズ、ノースビュー・レーン 1164
3014145	A23L 1/20		特許権者住 所	東京都千代田区大手町2丁目 6番2号	東京都品川区東品川2丁目2 番20号
3014194	C07D 209/20		審査官	本間 夏子	新見 浩一

特 許 番 号	分 類	識別 記号	箇所	誤	正
3014451	G01N 33/50		発明の名称 (目次とも)	分岐感受性を決定する診断方 法およびその方法に使用する 試薬キット	分岐感受性を決定する判断方 法およびその方法に使用する 試薬キット
3016437	B29C 45/00		発明者名称 (2人目)	▲つち▼野 雅道	▲ひじ▼野 雅道
3016483	H04H 1/00		発明の名称 (目次とも)	符号化した情報を処理するシ ステム	符号化された情報を処理する システム
3016791	B22D 18/06	5 0 9	特許権者住 所	米国48207ミシガン州デトロイ ト、ウエスト・グランド・ブ ールバード3031、ニュー・セ ンター・ワン・ビルディング	米国48202ミシガン州デトロイ ト、ウエスト・グランド・ブ ールバード3031、ニュー・セ ンター・ワン・ビルディング
3017535	C21D 8/00		発明の名称 (目次とも)	冷間成形によって高強度鋼部 材を製造する方法	冷間成形によって高強度鋼部 品を製造する方法
3017803	C10M 169/04		発明の名称 (目次とも)	耐火性作動液組成物	油圧装置に諸特性を与える方 法
3018148	A01G 7/00	6 0 1	発明の名称 (目次とも)	花卉の栽培方法	花卉類の栽培方法
3019468	H01L 21/338		発明の名称 (目次とも)	ダイヤモンドトランジスタ及 びその製造方法	ダイヤモンドトランジスタ製 造方法
3020070	F04B 23/00		発明者氏名 (1人目)	ペーベ、エス、スコット	ペーベ、ダブリュー、スコッ ト
3020272	C07D 307/92		特許権者住 所	ドイツ連邦共和国 ディー 4000 デュッセルドルフ 13、 ヘンケルシュトラアセ 67番	ドイツ連邦共和国 デー 40191 デュッセルドルフ
3020539	G06F 12/00	5 3 3	特許権者住 所 (2人目) (目次とも)	東京都千代田区大手町1丁目 1番1号	大阪府大阪市中央区伏見町三 丁目5番6号
3020979	H03J 7/18		特許権者住 所	オランダ国アインドーフェン、 フルーネヴァウツウェッハ 1	オランダ国5621、ペーアー、 アインドーフェン、フルーネ ヴァウツウェッハ、1

特 許 番 号	分 類	識別 記号	所 属	出 願	正
3023366	H02H 7/26		特許権者住 所	東京都千代田区丸の内2丁目 1番2号	東京都千代田区大手町一丁目 6番1号
3023684	H01L 21/027		発明の名称 (目次とも)	X線マスクの製造方法	X線マスクブランク、X線マ スク、及び、その製造方法
3024998	C09B 47/22		特許権者住 所 (1人目) (目次とも)	東京都千代田区丸の内3丁目 1番1号	東京都港区芝五丁目6番1号
3025003	H02K 37/04		特許権者住 所 (目次とも)	東京都大田区新蒲田3丁目19 番9号	長野県飯田市大休1879番地
3025026	G02B 21/26		発明の名称 (目次とも)	載物台移動装置	顕微鏡用焦準装置
3026330	A61K 31/55		特許権者住 所 (2人目) (目次とも)	東京都板橋区舟渡4丁目13番 24号	群馬県新田郡尾島町大字世良 田13038番地2
3026346	H03K 17/16		特許権者名 称 (目次とも)	テキサス インストルメンツ ドイチェランド ゲゼルシ ャフト ミット ベシュレン クテル ハフツング	テキサス インストルメンツ ドイチェランド ゲゼルシ ャフト ミット ベシュレン クテル ハフツング
3026549	G01N 33/543	521	発明の名称 (目次とも)	クロマトグラフィ免疫分析装 置の製造方法	クロマトグラフィ免疫分析装 置

## 特許権者の名義変更

(平成12年6月12日(2000.6.12)発行)

特 許 番 号	分 類	識別 記号	出願番号	旧特許権者	新特許権者
2894666	A61K 7/075		平 5- 65553	591076752 ヘレン カーチス・インコー ポレイテッド HELENE CURTIS, INCORPORATED アメリカ合衆国 60810 イリ ノイ シカゴノース・ウェル ズ ストリート 325 代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)	398039451 株式会社ジェニック 東京都新宿区西新宿4丁目15 番3号
2931814	C07K 14/78		平10-239584	594038025 井原水産株式会社 北海道留萌市船場町1丁目24 番地 597173532 清水 隆寛 北海道江別市文京台緑町589番 地4 北海道立食品加工研究 センター内 598115971 清水 英樹 北海道江別市文京台緑町589番 地4 北海道立食品加工研究 センター内 598120333 長島 浩二 北海道江別市文京台緑町589番 地4 北海道立食品加工研究 センター内 代理人 弁理士 窪谷 剛至	594038025 井原水産株式会社 北海道留萌市船場町1丁目24 番地 代理人 弁理士 窪谷 剛至 591190955 北海道 北海道札幌市中央区北3条西 6丁目1番地
2995213	B28C 5/46		平 5- 59026	000000284 大阪瓦斯株式会社 大阪府大阪市中央区平野町四 丁目1番2号 代理人 弁理士 一色 健輔 (外2名)	000000549 株式会社大林組 大阪府大阪市中央区北浜東4 番33号 代理人 弁理士 一色 健輔

特許 番号	分類	識別 記号	出願番号	旧特許権者	新特許権者
2999228	F22G 1/00		平 2-168877	森 真一 滋賀県大津市衣川1丁目27番 52号 野邑 奉弘 大阪府大阪市淀川区塚本1- 1-10 森 一夫 京都府京都市上京区千本通二 條下聚楽町857-604 森 雄治郎 滋賀県大津市衣川2丁目19- 1 上記3名の代理人 弁理士 石原 勝	野邑 奉弘 大阪府大阪市淀川区塚本1- 1-10 森 一夫 京都府京都市上京区千本通二 條下聚楽町857-604 森 雄治郎 滋賀県大津市衣川2丁目19- 1 代理人 弁理士 石原 勝
3007897	B65D 81/36		平 8-231469	396018760 株式会社ジョーメイ 新潟県新潟市津島屋6丁目106 番地 代理人 弁理士 庄司 建治	削除
3007938	E02B 3/00		平 2-171927	大都工業株式会社 東京都江東区亀戸1丁目38番 6号 代理人 弁理士 志賀 正武 (外2名)	日東大都工業株式会社 東京都千代田区平河町1丁目 4番9号 代理人 弁理士 山本 義明
3007939	E02B 3/00		平 2-171928	大都工業株式会社 東京都江東区亀戸1丁目38番 6号 代理人 弁理士 志賀 正武 (外2名)	日東大都工業株式会社 東京都千代田区平河町1丁目 4番9号 代理人 弁理士 山本 義明
3009155	G01N 33/543	521	平 1-120600	ベーリンクベルケ アクチエ ンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国マルブルク、 エミルフォン ベーリンク シュトラッセ 76 代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)	デイド・ベ어링・マルブ ルク・ゲゼルシャフト・ミツ ト・ベシユレンクテル・ハフ ツング ドイツ連邦共和国マルブルク ノラーン(番地なし) 代理人 弁理士 高木 千喜 (外4名)

特 許 番 号	分 類	識別 記号	出願番号	旧特許権者	新特許権者
3011274	C07K 14/81		昭63-504682	ノボ・ノルディスク エー／ エス デンマーク国 デイ・ケイー 2820 ゲントフテ、ニールス ・ステーンセンズヴェジ 1 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外3名)	ダコ・エー／エス デンマーク国、デイケイー 2600 グロストラップ、プロ ダクションズベジュ 42 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)
3014010	B67D 1/04		平 3- 91157	000005452 日立プラント建設株式会社 東京都千代田区内神田1丁目 1番14号 代理人 弁理士 村上 友一 (外1名)	削除
上記は特許出願人の名義が設定の登録前に承継されたものである。					

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ ~~BLURRED~~ OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ ~~LINES~~ OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**